

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Das Hypernephrom und seine Bedeutung
für die Kopf-Halsregion**

Claus Kullmann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Das Hypernephrom und seine Bedeutung für die Kopf-Halsregion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Claus Kullmann
aus Ludwigsburg

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. LOEBELL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. HERRMANN
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1935

MEINEM VATER
DR. MED. KONSTANTIN KULLMANN
FACHARZT FÜR GYNÄKOLOGIE
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

- A.) EINLEITUNG: NOMENKLATUR UND ALLGEMEINE BEDEUTUNG
- B.) ALLGEMEINER TEIL
 - I.) Pathogenese
 - II.) Pathologische Anatomie
 - III.) a.) Pathologische Histologie
 - b.) Histochemie
 - IV.) Metastasen
- C.) SPEZIELLER TEIL
 - I.) Tumordiagnostik
 - II.) Disposition nach Alter, Geschlecht und Vererbung
 - III.) Metastasierungen, die in das Fachgebiet der HNO-Heilkunde fallen:
 - a.) Metastasen in der Nasenregion und in den Nasennebenhöhlen
 - b.) Metastasen im Pharynx
 - c.) Metastasen im Larynx
 - d.) Metastasen in der Mundhöhle
 - e.) Metastasen in der Trachea und in der Schilddrüse
 - f.) Metastasen in der Ohrregion
 - g.) Metastasen in Grenzgebieten der HNO-Heilkunde: Auge und Gehirn
 - IV.) Therapie
 - a.) Operation
 - b.) Strahlen
 - V.) Heilungsaussichten
- D.) ZWEI FÄLLE VON HYPERNEPHROMMETASTASEN AUS DEM KRANKENGUT DER UNIVERSITÄTS-HNO-KLINIK MÜNCHEN, Direktor Prof. Herrmann
- E.) LITERATUR

A.) EINLEITUNG: NOMENKLATUR UND ALLGEMEINE BEDEUTUNG

Nach einem Ausspruch von C.D. Creevys gehören Nierengeschwülste zugleich mit Syphilis und Tuberkulose der Niere zu den größten Täuschern der gesamten Medizin. Obwohl die Medizin, besonders in diagnostischer Hinsicht in letzter Zeit immer größere Fortschritte macht, und auch die pathologische Anatomie und pathologische Histologie große Erfolge aufzeigt, erlebt doch der Kliniker, besonders auf dem Gebiet der Nierenerkrankungen, immer wieder Überraschungen.

Nachdem die Lehre der Geschwulstpathologie in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten einen so großen Aufschwung genommen hat, ist natürlich auch die Forschung über die Nierengeschwülste in Bewegung geraten.

Nach einem Vorschlag von Kaufmann kann man heute die Geschwulstbildungen der Niere folgendermaßen einteilen (38):

A.) Gutartige:

I.) Epitheliale:

- 1.) Adenom

II.) Mesenchymale:

- 1.) Fibrom
- 2.) Myom
- 3.) Angiom
- 4.) Lipom
- 5.) Mischgeschwülste
bei tuberöser Hirnsklerose

B.) Bösartige:

I.) Epitheliale:

- 1.) Carcinom
- 2.) Hypernephrom

II.) Mesenchymale:

- 1.) Sarkom
- 2.) Maligne embryonale Tumoren
(Wilms-Tumor)
- 3.) Leukämische Infiltrate.

Was die bösartigen Nierengeschwülste anbetrifft, ist es heute nach wie vor unklar, wie wir das Hypernephrom, dessen Name von H. Bergstrand geprägt wurde, genau aufzufassen haben. Schon die Vielzahl der verschiedenen Namen, Grawitz-Tumor, Clear-Cell-Ca, Nierenzell-adeno-Ca, Hypernephrom, bringt für den Kliniker Schwierigkeiten in der Materie mit sich. Noch verworrener sind die Lehrmeinungen in der medizinischen Fachwelt. Ipsen und Lindström haben das Carcinom neben dem Hypernephrom überhaupt nicht anerkannt. Wepler und Apitz sehen praktisch alle bösartigen Tumoren der Niere als etwas einheitliches an und sondern sie von den gewöhnlichen Krebsbildungen, besonders nach ihrer Entstehung ab. Lubarsch, Hückel und Chwalla bezeichnen das Carcinom als eine besondere Form der malignen Tumo-

ren der Niere, und von englisch-amerikanischen Autoren wird nur von Carcinom oder geradezu von Adenocarcinom (Allen und Bell) gesprochen und das sogenannte Hypernephrom vom Nierengewebe abgeleitet. Wildbolz hingegen erkennt wieder die Sonderstellung des Hypernephroms gegenüber dem Carcinom an. Herbut bezeichnet alle malignen epithelialen Tumoren der Niere als Carcinom, wie dies im gesamten amerikanischen Schrifttum der Fall ist.

Wie wichtig es jedoch ist, die Forschung auf dem Gebiet des Nierenmalignoms noch weiter zu intensivieren, und auch hier zu einer, besonders für den Kliniker wichtigen, in der täglichen histologischen Diagnostik brauchbaren, internationalen Definition und Einteilung zu gelangen, zeigt folgendes: Das Nierenmalignom gehört neben dem Lungen-Ca, Ovarial-Ca, Pankreas-Ca, Leukämie und Lymphogranulomatose zu denjenigen Krebsformen, die im Zunehmen begriffen sind (39). Obwohl auch eine bessere Registrierung, eine verbesserte Diagnostik und große Fortschritte in der Erforschung eine mögliche Ursache des Anstiegs dieser Krebsformen auf der Welt sind, dürfte ein Teil des Anstiegs der Todesrate auf einer wirklichen Zunahme dieser Krebsformen beruhen. Nach einer neueren statistischen Erhebung von P. Obrecht (39) sterben zur Zeit etwa die Hälfte aller weißen männlichen und ein Drittel der weißen weiblichen Krebspatienten an den oben genannten Krebsformen, worunter sich ja auch das Hypernephrom befand. Wenn man die Carcinome aller Genesen und Lokalisationen betrachtet, so sind nach H. Bartelheimer und H. Maurer (37) unter 27 904 Fällen 2,2 % Nierenmalignome. Wie häufig das Nierenmalignom und besonders das Hypernephrom unter den Geschwülsten der Niere ist, zeigt folgende Statistik der Mayo-Klinik in Amerika (36), nach der sich unter 293 Fällen von Nierengeschwülsten nur 3 gutartige Fälle befanden, hingegen aber 60-70 % Hypernephrome waren.

Nach einer Erhebung von 1954 (siehe Abbildung 1, Seite 9) beträgt die Sterblichkeit an Nierenmalignom in den USA pro 100 000 Lebende 3,3 bei der männlichen und 1,8 bei der weiblichen Bevölkerung.

Während in den USA die Krebsmortalität gerechnet von 1939 bis 1954 (siehe Abbildung 2, Seite 10) z.B. bei Magen-Ca um 35 bis 40 %, bei Leber- und Gallengangs-Ca um 30 bis 35 % und bei Uterus-Ca auch rund um 40 % abgenommen hat, gehört das Nieren-Ca zu denjenigen Krebsformen, bei denen die Mortalität zugenommen hat, nämlich bei der männlichen Bevölkerung fast um 25 % und bei der weiblichen um 15 %.

Nach den oben genannten Zahlen, die in erschreckender Weise aufzeigen wie der Krebs zu einer Geißel der Menschheit geworden ist, wird es klar, daß die Forschung über die Pathogenese, Histologie und Diagnostik der Malignome des menschlichen Körpers auch den Kliniker des Hals-Nasen-Ohren-Fachgebietes vor große Probleme stellt. Im Folgenden soll im besonderen über die Bedeutung des Hypernephroms und seiner Fernmetastasen im Kopf-Halsgebiet referiert werden.

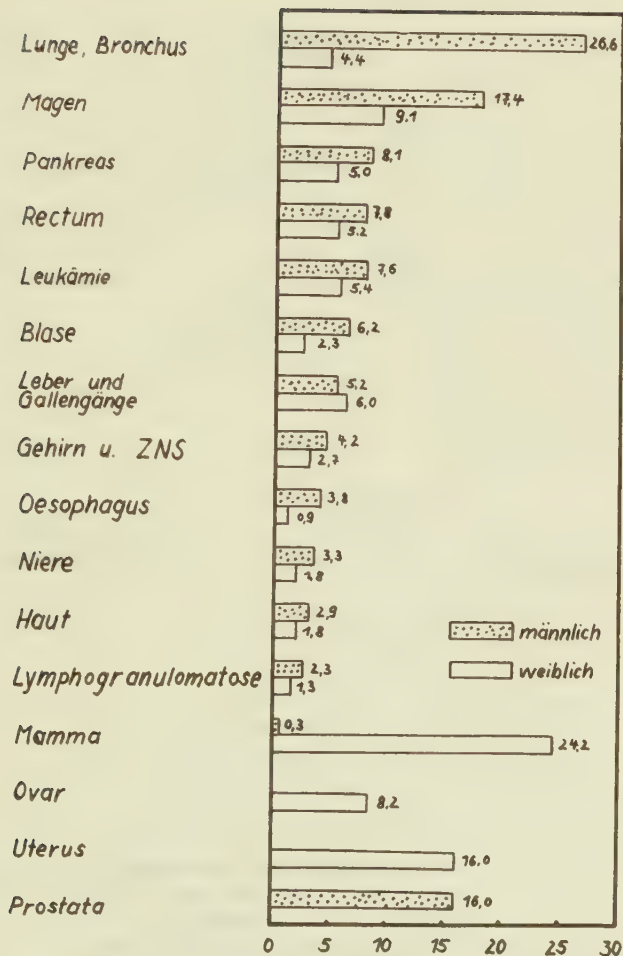


Abb. 1: Krebssterblichkeit in den USA
pro 1000 000 Lebende (1954) (39)

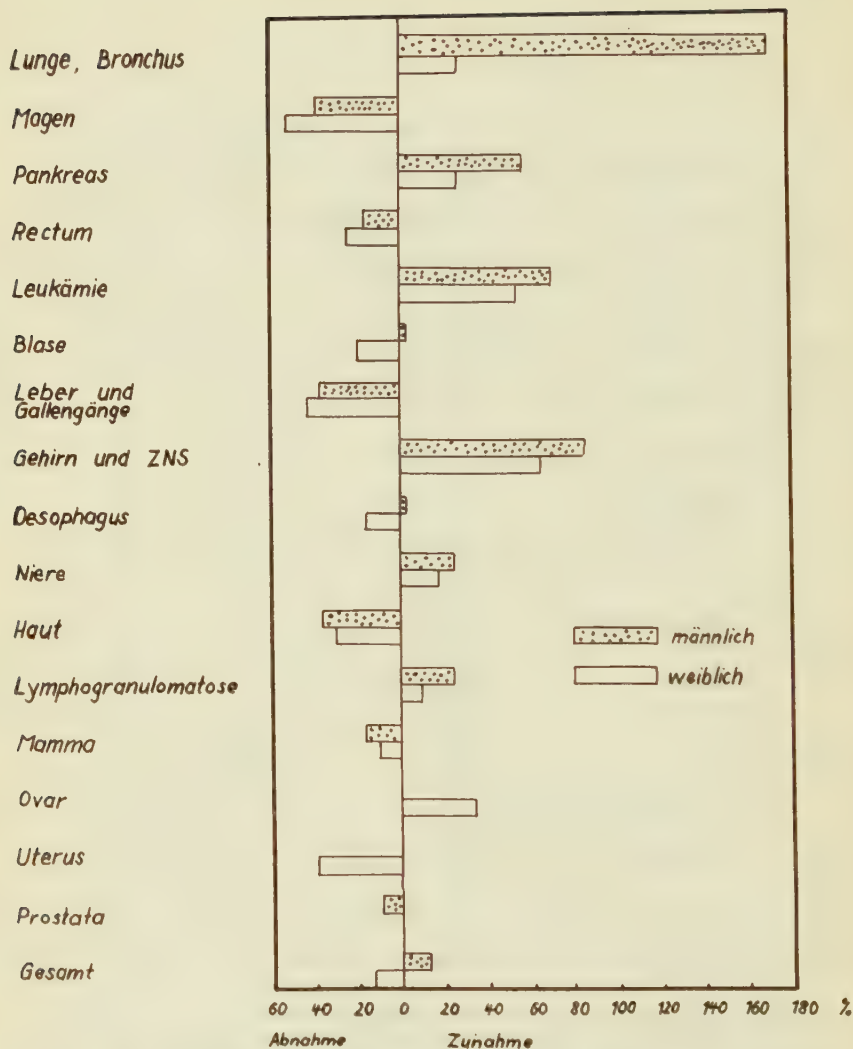


Abb. 2 : Prozentuale Veränderung der Krebsmortalität
 nach Lokalisation und Geschlecht in den USA
 1939/41 bis 1954 (39)

B.) ALLGEMEINER TEIL

I.) Pathogenese:

Die Ansichten über die Entstehungsweise des Hypernephroms sind sehr unterschiedlicher Natur. Der Pathologe Paul Grawitz (1850-1932) in Greifswald war einer der ersten, der sich dem Problem der Pathogenese des Hypernephroms zugewandt hat. Er glaubte an eine Choristie des Tumorgeschehens, das heißt, daß dysgenetisch Nebennierengewebe in kleinen Komplexen in eine Niere eingestreut würde und im Laufe des Lebens der Hypernephromkeim zur Aussprossung käme. Grawitz belegte damals seine Auffassung mit histologischen Untersuchungen, die aufzeigten, daß das Hypernephrom eine große Ähnlichkeit mit der Nebennierenrinde besitzt, da ein großer Teil der Geschwulst nur aus feinem Kapillargerüst besteht, welches große mit Fetttropfen dicht gefüllte, mosaikartig aneinandergelagerte polygonale Zellen umsäumen. Andererseits finden sich aber auch ganz durchsichtige pflanzenzellartige Geschwulstzellen, die sich durch großen Glykogengehalt auszeichnen, wodurch sich aber Grawitz in seiner Theorie nicht irre machen ließ. Diese Auffassung galt sehr lange, und das Hypernephrom bekam danach sogar den Namen Grawitz-Tumor.

Mit dem Aufkommen neuer Forschungsergebnisse der Endokrinologie konnte die Auffassung von Grawitz aber aus folgenden Gründen widerlegt werden. Wäre sie richtig gewesen, so hätte man nämlich erwarten können, daß das Hypernephrom die inkretorischen Funktionen von Nebennierenrindengewebe in übersteigerter Form erkennen läßt, daß es also z.B. das Cushing'sche Krankheitsbild hervorbringen müßte. Erstens ist dies nicht der Fall, und zweitens sind im Hypernephrom auch keine Nebennierenrindenhormone nachweisbar (40).

Apitz war es dann, der die Forschungen von Grawitz weiterführte und zu dem Ergebnis kam, daß Hypernephrom, Nieren-Ca und Nebennierenrinden-Ca aus dem gleichen Bildungsmaterial stammen, nämlich aus dem Mesothel, woraus ja Niere und Nebennierenrinde entstehen. Gegen diese Auffassung sprach wiederum, daß histologisch typische Hypernephrome nie in der Nebennierenrinde zur Entwicklung kommen. Darüber hinaus konnte Apitz 1944 noch zeigen, daß die Hypernephromkeime vom frühesten Kindesalter bis zum 6. Lebensjahrzehnt immer mehr zunehmen, analog ähnliche Beobachtungen bei den Strumen der Schilddrüse, bei den Myomen des Uterus und bei den Adenomen der Prostata. Die Erklärung für diese Zunahmen der Keime konnte bis heute noch nicht gefunden werden (40).

Stoerk hingegen entdeckte histologisch einen Zusammenhang zwischen Hypernephrom und Adenembildungen der Niere. Er behauptete,

daß Hypernephrome stärker entwickelte Adenombildungen der Niere seien und belegte dies damit, daß sich zwischen den pseudopapillären Adenomformen und den sogenannten Hypernephromformen alle Übergänge nachweisen lassen, und daß sich in sicheren Nierenadenomen Zellformationen finden, welche denen im Hypernephrom gleichen (31).

Der Pathologe Ludwig Aschoff (1866-1942) in Freiburg schloß sich der Auffassung von Stoerk an. Er wollte aber alle sogenannten Grawitztumoren von fehlerhaft differenzierten Elementen des Coelomepithels ableiten, beharrte also auf einer dysontogenetischen Aetiologie des Hypernephroms und kam so der Grawitz'schen Theorie nahe, die ja auch von Dysontogenese sprach (31).

Die neue Ära des Elektronenmikroskopes brachte dann auch auf dem Gebiet der Erforschung der Aetiologie des Hypernephroms neue und genauere Erkenntnisse. Schon das normale histologische Bild, insbesondere die starke Glykogenbildung der Hypernephrome deuten auf einen engen Zusammenhang zwischen Nierentubuluszellen und diesen Tumoren hin, ein Zusammenhang, der allerdings von einzelnen Autoren immer wieder in Frage gestellt wurde. 1959 bewiesen dann die Franzosen Ch. Oberling, M. Riviere, Fr. Haguenan und J. Arnoult mittels elektronenoptischer Untersuchungen, daß die Kernstruktur, die Zahl und Form der Mitochondrien sowie die ganz eigenartige, sonst nur bei Nierentubuli beobachtete Struktur der Basalmembran eine äußerst enge Verwandtschaft zwischen Nierentubuli und Hypernephrom annehmen lassen. Die oberflächliche Zottenstruktur zahlreicher Tumorzellen wird von den obengenannten Autoren dann als letztes und sicherstes Argument für die Identität des Hypernephroms und der Nierentubuli aufgeführt, da es sich hierbei um einen embryonalen Bürstensaum handeln soll (27).

Die bisherigen Ergebnisse in der Forschung über die Abstammung des Hypernephroms faßt Staemmler in Kaufmann "Spezielle pathologische Anatomie", 2. Bd., 1. Teil, übersichtlich und kurz folgendermaßen zusammen: Vorläufig wird man sagen müssen, daß wohl sicher die sogenannten Grawitztumoren und ein großer Teil der Carcinome der Niere einheitlicher Natur und Abstammung sind. Gewisse Momente scheinen zwar für eine Entstehung der ersteren aus unreifen Zellen des Mesoderms zu sprechen, aber sehr gewichtige Gründe allgemein-pathologischer und entwicklungsgeschichtlicher Art machen die Abstammung aus den Nierentubuli selbst oder aus Adenombildungen wahrscheinlicher, zumal die Struktur der Geschwulstbildungen in vielen Fällen durchaus Ähnlichkeit mit den tubulären und cystisch-papillären Adenomen aufweist.

II.) Pathologische Anatomie

Wie wir schon gesehen haben, läßt sich das Hypernephrom schlecht auf einen Nenner bringen; ebenso treten auch Schwierigkeiten bei der pathologisch-anatomischen Differenzierung, sogar schon makroskopisch,

auf. Normalerweise zeigt der Primärtumor folgendes makroskopische Bild. In der Regel entwickelt er sich im oberen Pol einer Niere, weist, besonders in jüngeren Hypernephromen auf der gesamten Schnittfläche eine strohgelbe bis eidottergelbe Farbe auf, die von Fetteinlagerungen herrührt. Ältere Primärtumoren besitzen nicht selten eine rötliche Farbe, die von streifigen Blutungen kommt; manchmal auch im Zentrum der Geschwulst eine weißgraue hyaline Verfärbung. Aschoff beschreibt die Hypernephrome in der Niere als kirsch- bis kleinapfelgroße Knoten, welche durch eigentümliche buttergelbe Färbung ihrer Schnittfläche ganz an fetthaltige Nebennierenrindenschichten erinnern. Vielleicht hat sich Grawitz dadurch auch zu seiner Theorie verleiten lassen, nach der Hypernephrome Nebennierenrindenabkömmlinge seien(31).

Im Unterschied zu den Primärtumoren weisen die Metastasen manchmal ein anderes makroskopisches Bild auf, was sich mit dem histologischen Bau dieser Metastasen erklären läßt. (siehe Abschnitt über pathologische Histologie). Büchner (40) spricht von einer hirnmartig weißen Farbe, und E. Oppikofer (36) beschreibt Metastasen im Ohr und den oberen Luftwegen von rot, tierfrot oder grauroter Farbe. In starker Minderzahl der Fälle zeigen die Metastasen stellenweise Nekrosen und Ulzerationen, wie sie manchmal auch bei den Primärtumoren zu beobachten sind, wo sie wahrscheinlich im Zentrum der Geschwulst den weißgrauen hyalinen Vernarbungen vorausgehen.

Nach Hamperl soll man manchmal die Diagnose "gutartig" oder "bösartig" auch schon aus dem makroskopischen Bild stellen können. Bei gleichem histologischen Bild sollen gutartige Hypernephrome auf die Niere beschränkt bleiben, durch eine Kapsel scharf von der Umgebung abgegrenzt, und keine Metastasen machen, während die bösartigen Formen ein destruierendes Wachstum in der Niere zeigen und zu schneller Metastasierung neigen. Es soll biologisch recht interessante Übergangsformen zwischen benignem und malignem Typ geben; so kann ein dem Typ nach gutartiges Hypernephrom gelegentlich Metastasen machen, was eine Parallele zur Kolloidstruma der Schilddrüse (metastasierende Kolloidstruma) aufzeigt. K. Apitz spricht so von Struma renalis, wenn ein dem Typ nach gutartiges Hypernephrom Metastasen aufweist.

Eigenartig ist auch, daß sich ein Hypernephrom sehr lange ruhig verhalten kann, manchmal über Jahre. Aber plötzlich bricht der Tumor durch die Nierenkapsel, durchwächst benachbarte Organe und dringt in das Lumen der Nierenvenen ein, wobei die Geschwulst gleichzeitig mit ihren Epithelfaszikeln in einen der Nierenkelche und von hier aus in das Nierenbecken einsproßt. In den einmal aufgeschlossenen Nierenvenen wächst die Geschwulst hiluswärts fort, in die Vena cava caudalis ein und kann so als Geschwulstthrombus bis in das Herz und von da aus sogar bis in den Stamm der Arteria pulmonalis verfolgt werden. Dieses Vorwachsen in die Venen ist für das Hypernephrom so bezeichnend, daß der Chirurg bei der Entfernung der erkrankten Niere samt ihrem Gefäßstumpf nicht selten einen Rest des Geschwulstthrombus in der Vena cava caudalis zurücklassen muß.

Während wir, wie aus dem obengesagten zu entnehmen, schon makroskopisch manchmal typische Hinweise zur Diagnose eines Hypernephroms erhalten können, gibt uns dann die Histologie meist die sichere und endgültige Diagnose, obwohl es auch da noch oft Schwierigkeiten und Fehldiagnosen geben kann, wie das nächste Kapitel zeigen soll.

III.) a.) Pathologische Histologie:

Schon in der Einleitung wurde von den Schwierigkeiten und den unterschiedlichen Auffassungen gesprochen, die bei der Einteilung und Nomenklatur der epithelialen Malignome der Niere auftreten. Diese Schwierigkeiten fallen bei der histologischen Differenzierung der epithelialen Malignome in verstärktem Maße ins Gewicht und werden dadurch noch größer, daß es sogar manchmal nicht einfach ist, zwischen epithelialen und mesenchymalen Malignomen der Niere die richtige Differentialdiagnose zu stellen. Nun gehört ja aber die fehlerfreie Tumordiagnostik zu einem der schwierigsten Kapitel in der Klinik, weil dabei oft über Leben und Tod der Patienten entschieden wird. Gerade deshalb, und im besonderen auch zur Erleichterung des Klinikers, sollte man in der Nomenklatur der epithelialen Malignome der Niere zu einer international gültigen Regelung kommen.

Wie unterschiedlich heute die Auffassungen noch sind, zeigt folgende Gegenüberstellung einer deutschen, einer französischen und einer amerikanischen Einteilung (38):

I.) Histologische Einteilung nach Lubarsch:

- 1.) Adeno-Ca: a.) tubulärer Bau
b.) cystisch-papillärer Bau
- 2.) Meduläres-Ca: Carcinoma simplex; Fehlen von tubulären Bildungen, Neigung zu Teleangiectasien und Nekrosen.
- 3.) Scirrhus-infiltrierendes Ca: reichliche Stromabildung
- 4.) Hypernephrom:

II.) Histologische Einteilung im Handbuch der französischen inneren Medizin:

- 1.) Tubuläre Epitheliome
- 2.) Kleincystische Epitheliome
- 3.) Atypische Epitheliome (= Hypernephrom)

III.) Histologische Einteilung nach Foot, Humphrey und Whitmore: (Diese leiten alle Rindentumoren vom "exkretorischen Parenchym" ab).

- 1.) Hellzelliges solides Ca (früher Hypernephrom)
- 2.) Hellzelliges, tubuläres Ca mit Cysten (früher hellzelliges Carcinom)
- 3.) Granuliert-zelliges, papillär-cystisches Ca (früher granuliert-zelliges papilläres Adeno-Ca).

4.) Hell- oder granuliert-zelliges rein tubuläres Ca (früher tubuläres Ca).

In Kaufmann "Spezielle pathologische Anatomie" (38) wird das Carcinom vom Hypernephrom der Niere kurz gesagt folgendermaßen unterschieden: Alle Malignome der Niere, die epithelialer Natur sind und destruierendes Wachstum zeigen, aber nicht die für hypernephroide Tumoren typischen Zellformen und Strukturen erkennen lassen, kann man als Carcinome der Niere bezeichnen.

Unter den typischen Zellformen und Strukturen können wir verstehen, daß sich das Hypernephrom aus Faszikeln doppelreihig angeordneter (pflanzenzellartiger) epithelialer Zellelementen zusammensetzt, die eine stark hervortretende Zellmembran haben, einen anscheinend freischwebenden runden Kern besitzen, bei Sudanfärbung in der Regel polarisationsoptisch doppelbrechende Cholesterinester erkennen lassen und schollen- bis tropfenförmige Ablagerungen von Glykogen in ihrem Zytoplasma enthalten (40).

Schon im größeren strukturellen Aufbau sehen wir aber im Mikroskop die verschiedensten Variationen, was natürlich die histologische Klassifikation sehr erschwert. Man kann im großen und ganzen vier verschiedene Variationen erkennen (38):

- 1.) Trabekuläre und alveoläre Anordnung der Tumorzellen (wie bei den kleinen "gutartigen" Gewächsen = Nierenstrumen).
- 2.) Drüsiger oder drüsig-cystischer Bau (wie im echten Adenocarcinom, oder in Harnkanälchen).
- 3.) Papilläre Bildungen (wie im Adenom).
- 4.) Die alveoläre, trabekuläre oder tubuläre Form kann stark an Sarkom erinnern, da die Geschwulst auch Fähigkeit zu Faserbildung hat (Fibroblastentyp?).

In der Regel variiert das Bild im gleichen Tumor. Meistens besteht aber der Hauptanteil aus einem hellzellig-trabekulären Anteil (manchmal auch etwas mehr dunkelzellig) im größeren strukturellen Aufbau. Kleinere Anteile des Tumors sind rein tubulärer oder cystisch-papillärer Art.

Betrachtet man im Mikroskop den feineren Aufbau des Hypernephroms, so soll man zwei verschiedene Grundtypen unterscheiden können, die "Nierenstruma" und die "große hypernephroide Geschwulst". Die "Nierenstrumen" (38), deren Name von Apitz geprägt wurde, sollen mehr gutartiger Natur sein. Sie sind meist linsen- bis kirschgroß (nach Apitz selten bis mannsfaustgroß), liegen als rundliche oder rundlich-eckige Gebilde meist subcapsulär und haben im Schnitt eine schwefelgelbe Farbe. Sie besitzen parallel verlaufende, solide, gerade oder gewundene Zellstränge, welche durch Stroma getrennt sind, das fast nur aus Kapillaren besteht. Die Zellen sitzen in zwei Reihen der Kapillarwand auf, sind von viereckiger Gestalt und haben ein wasserhelles, durchsichtiges Protoplasma, das reich an Fettsubstanzen, Glykogen

und Vitamin A ist. Dieser Aufbau erinnert wohl an Nebennierenrindengewebe, aber das Protoplasma der Nebennierenrinde ist schaumig-wa-
big, nicht wasserhell.

Die "großen hypernephroiden Geschwulstbildungen" neigen mehr zum malignen Wachstum, was sich schon im Zellaufbau zeigt, der sogar im selben Schnitt starke Variationen aufweist. Dies bedeutet bei Geschwülsten eine Malignitätsgradsteigerung. Trotzdem ist auch hier der Haupttypus der Zellformen die "wasserhelle Zelle" mit großem, wie aufgeblähtem Protoplasma und kleinem, dichtem, bald mehr am Rande, bald in der Mitte gelegenen Kern.

Von diesem Haupttypus wurden nun sechs verschiedene Abweichungen gefunden (38):

- 1.) Große, plasmareiche Zellen mit dichtem, oft granuliertem Zytoplasma und basophiler Anförbung. Die Zellen können eine beträchtliche Polymorphie zeigen und in ganz unregelmäßige, oft mehrkernige Formen übergehen, die keine Ähnlichkeit mit den hellen Zellen mehr erkennen lassen (nach Apitz):
- 2.) Große helle Zellen mit homogenem, lebhaft rosa (eosinophil) gefärbtem Protoplasma (nach französ. Autoren).
- 3.) Besonders große helle Zellen (nach Stoerk).
- 4.) Unterscheidung von hellen und granulierten Zellen (nach Allen) oder von hellen und dunklen Zellen (nach Bell).
- 5.) Intermediäre Zellformen, die einen Übergang von hellen und dunklen Zellen bedeuten sollen (nach Apitz).

In bösartigen, destruierenden Tumoren soll sich der helle oder plasmaarme Zelltyp, der nach Calzill (38) noch eine günstigere Prognose hat, mehr und mehr verlieren. Einen Beweis hierfür erbrachten Gerald P. Murphy und Ronald H. Fishbein (19), die bei 90 Fällen von Hypernephrom 23 Fälle mit hellem und 46 Fälle mit granuliertem Zytoplasma fanden. In der Gruppe mit granuliertem Zytoplasma (also mehr dunklerem Zelltyp) waren schon in 78 % Metastasen bei der ersten Feststellung vorhanden, und 80 % überlebten nicht zwei Jahre. In der Gruppe mit mehr hellem Zelltyp waren nur in 20 % Metastasen schon zu Beginn nachzuweisen, und nur 43 % starben innerhalb der ersten 2 Jahre.

In nanchen bösartigen Tumoren sehen wir auch uncharakteristische Geschwulstzellen, von denen man kaum noch sagen kann, ob sie epithelialen oder mesenchymalen Charakter besitzen. Die Tumoren neigen dann dazu, in Wucherungen überzugehen, die das histologische Bild eines Sarkoms aufweisen, was auch schon am gröberen strukturellen Aufbau zu sehen ist.

Was die Malignität des Hypernephroms angeht, kann man manchmal auch in der Hinsicht Überraschungen erleben, daß beim Menschen im hohen Alter bösartig aussehende Geschwülste oft gutartig, also ohne Metastasen bleiben können (5), was Büngeler auch am Lymphsarkom des Dünndarms bewiesen hat.

Es ist vielleicht noch darauf hinzuweisen, daß Zellform und Struktur nicht unbedingt parallel gehen müssen. Es gibt hell- und dunkelzellige Typen sowohl von der trabekulären, von der tubulären als auch von der cystisch-papillären Form.

Was den histologischen Bau der Metastasen betrifft, so können sie demjenigen des Primärtumors entsprechen und sich gelegentlich auch überwiegend aus wasserhellen Zellen zusammensetzen; sie müssen also nicht immer aus atypischen, plasmareichen oder "intermediären" Zellen bestehen, was man ja bei der Malignitätsgradsteigerung erwarten müßte. Es gibt aber trotzdem noch viele verschiedene Spielarten des histologischen Erscheinungsbildes bei Hypernephrommetastasen. Dies rührt wahrscheinlich unter anderem daher, daß die Hypernephromzellen offenbar gegen äußere Einflüsse sehr empfindlich sind und leicht zugrunde gehen, wofür einzelne Nekrosen sprechen (5). Weiterhin ist die Ursache für die häufige Variabilität der Metastasen des gleichen Primärtumors in der verschiedenen Beeinflussung von seiten der Organe, in welchen sich die Metastasen abgesiedelt haben, zu erklären. Druckatrophien, welche auf erheblich weiten Blutgefäßen beruhen, sind wahrscheinlich ein wesentlicher Faktor dafür, daß in der Peripherie der Metastasen oft keine typischen hypernephroiden Zellbestandteile nachzuweisen sind. Es ist daher sehr wichtig bei der Excision für die histologische Diagnose sehr tief in das Gewebe der Metastasen einzugehen (5).

Wie wir also gesehen haben beruht die Variabilität im histologischen Bild der Metastasen meist nicht auf einer primären Bildungsbesonderheit, sondern ist eine Folge tumoreigener (Blutgefäße) und tumorfremder äußerer Einflüsse (z.B. von seiten der Organe).

III.) b.) Histochemie:

(12) Wie schon erwähnt wurde, enthalten die Hypernephromzellen viel Glykogen, Cholesterin und Phosphorlipide.

Den Glykogenbestand, der durch die Best'sche Karminfärbung leicht nachweisbar ist, kann die Einzelzelle aus sozusagen eigener Regie steuern (lokaler Glykogenstoffwechsel). Der reichliche Glykogenbestand ist allerdings nicht eine alleinige Eigenart der Hypernephromzellen, er kommt auch in anderen Geschwülsten und im embryonalem Gewebe vor. Aus Gründen raschen Wachstums enthalten Knochensarkome, Nieren- und Hodengeschwülste regelmäßig viel Glykogen (Energiedepot rasch wachsender Zellen). So kann man am Glykogenegehalt oft den Malignitätsgrad ablesen, da jener in bösartigen Geschwülsten bis zum 10-fachen in gutartigen betragen kann.

Der Anteil der Phosphorlipide wechselt in verschiedenen Geschwülsten und auch Geschwulstteilen stark, so enthalten z.B. rasch wachsende Tumoren mehr. Versuche mit radioaktivem Phosphor zeigen, daß jede Tumorart (gemessen an den experimentell erzeugbaren und

transplantablen Rattentumoren) einen für sie charakteristischen Umsatz von Phosphor und Phosphorlipoiden besitzt (von Euler und Skarzynski 1942).

Bei den Cholesterinen, die sich mit der Sudanfärbung darstellen lassen, überwiegen die Ester, die polarisationsoptisch doppeltbrechend sind, über das freie Cholesterin. Der Nachweis der Cholesterinester mit morphischen Methoden gelingt nur dann, wenn sie im freien, nicht an Eiweiß gebundenem Zustand vorhanden sind. Die Relation zwischen Cholesterin und Phosphorlipoiden ist in den einzelnen Tumorarten relativ konstant, mit der Zunahme von Cholesterin erfolgt eine Abnahme von Phosphatiden. Zum Schluß sei noch gesagt, daß Wasser, Lipoid und Cholesteringehalt vom Alter des Tumor abhängig sind.

IV.) Metastasen:

Die Metastasierung bei Hypernephromen unterscheidet sich in mancherlei Hinsicht von der anderer maligner Geschwülste. Erstens ist das Hypernephrom ein Tumor, der wie kaum ein anderer die Eigentümlichkeit besitzt, sehr spät Metastasen zu setzen. Nach C. Voute (14) sind zur Zeit der Diagnose des Primärtumors nur in 17-41 % der Fälle schon Metastasen vorhanden und das, obwohl der Tumor oft sehr lange latent bleiben kann. Lunggren (36) sah bei 58, von 1911-1928 gesammelten Fällen nur bei 4 Fällen klinisch diagnostizierbare Metastasen. Häufig treten die Metastasen erst Jahre nach der Entfernung des Primärtumors auf, nach E. Oppikofer (36) meist 4 Jahre danach, manchmal auch erst nach 7-9 Jahren. Krönlein hat sogar bei einem Fall das Auftreten von Metastasen erst 11 Jahre nach Entfernung des Primärtumors beobachtet. Aus diesen Gründen behauptet Albrecht, daß man erst nach 10 Jahren von einer postoperativen Dauerheilung sprechen kann.

Eine weitere Eigenart der Hypernephrome ist die, daß sie sehr häufig nur Singulärmetastasen setzten, man also dazu neigen kann, diesen Tumoren eine bessere Prognose als manch anderen malignen Geschwülsten zu geben. Albrecht (10) beobachtete 28 Fälle von Hypernephromen, wovon 5 nur singuläre Metastasen besaßen. Bei Hintze (10) hatten von 20 Fällen mit Knochenmetastasen 14 nur eine Absiedlung und E. Oppikofer (10) beschreibt 20 Fälle von Metastasen im Ohr und in den oberen Luftwegen, von denen 9 klinisch singuläre und 7 multiple Metastasen zeigten; auch Hintze und Lehmann (18) sahen in 20-30 % aller Fälle von Hypernephrommetastasen nur Solitärmetastasen.

Eine Erklärung für die Eigenart der Hypernephrome zur singulären Metastasierung versucht H. Andersch (18) zu geben, indem er sagt, daß die schnell angehenden und wachsenden Solitärmetastasen wahrscheinlich weitere Tumorausschwemmungen zunächst in ihrem Angehen zurückhalten. Nach ausreichender Schwächung des Gesamtorganismus sollen dann auch die anfänglich resistenten Organe keinen Wider-

stand mehr bieten können (Ehrlich'sche anthreptische Immunität).

Weiterhin soll das Hypernephrom dazu neigen, symmetrisch zu metastasieren, besonders in das Knochensystem der langen Röhrenknochen, wo die symmetrischen Metastasen, gewöhnlich zeitlich durch ein ziemliches Intervall voneinander getrennt, auftreten. Die ersten Veröffentlichungen darüber kamen von Sherman-Pearson und Schinzu-Uehlinger. Andersch (18) führt diese Eigenart der Hypernephrome auf nervale, segmentale Einflüsse zurück, welche Kalbfleisch, Ricker und Sturm beider doppelseitigen, progredienten Lungentuberkulose schon in Betracht zogen.

Nach H. Bartelheimer und H. Maurer (37) sollen Metastasen beim Hypernephrom im klinischen Material in 70-80 % der Fälle auftreten. Betrachtet man die Metastasierung in die einzelnen Organe der Häufigkeit nach, so ergibt sich nach Lubarsch (32) folgende Reihenfolge: Lungenparenchym, Lymphknoten, Knochengewebe, Nierenparenchym. H. J. Küchle und P. Pestalozzi (13) zeigen folgende Reihenfolge: Knochen, Lunge, Hirn, abdominelle und thorakale Lymphknoten, Leber, Herz. Weiterhin sind in der Literatur noch Fälle beschrieben von Metastasen in Pankreas, Peritoneum, Vagina, Vulva, Sehorgan, obere Atemwege und Ohr. Was die Metastasen in das Knochensystem angeht, die ja mit am häufigsten sind, werden dort nach Heller und Albrecht meistens Stammknochen (Becken, Wirbel, Clavicula, Scapula), Femur, Humerus und Schädeldach bevorzugt (18). L. G. Sellström (32) behauptet, daß die Metastasierung in die Knochen im Verhältnis zum roten Knochenmarksgehalt erfolgt, was aber von Geschickter und Kopeland in Zweifel gezogen wird.

Die Metastasierung kann auf hämatogenem und lymphogenem Weg erfolgen. Die größere Bedeutung hat aber die hämatogene Aussaat (nach H. Bartelheimer und H. Maurer in 54 % der Fälle), was höchstwahrscheinlich daher rührt, daß das Hypernephrom in das Venensystem der Niere infiltriert und wie schon erwähnt in den Venen weiterwächst, wobei sich dann sehr leicht kleinere Geschwulstthromben lösen können und mit dem Blutstrom verschleppt werden. J. Osterfeld (17) beschreibt sogar einen Fall einer Implantationsmetastase in den ableitenden Harnwegen, die er am linken Ureterorifizium bei einer Schleimhautverletzung nach retrogradem Urogramm beobachtet hat.

C.) SPEZIELLER TEIL

I.) Tumordiagnostik:

Wie schwierig die Diagnose des Primärtumors beim Hypernephrom ist, zeigt schon allein, daß viele erst durch die Symptome von Seiten der Metastasen zu Entdeckung kommen. Nachdem, wie oben erwähnt, die Metastasierung sehr spät erfolgt, muß also der Primärtumor sehr lange latent bleiben, bevor er beginnt, Symptome zu machen. Ö. Björnberg (25) weist so 30 Fälle von Hypernephromen auf, die erst auf dem Sektionstisch diagnostiziert werden konnten, und wo die Anamnese keine spezifischen Anhaltspunkte für die Erkrankung ergab. Ein weiterer Punkt, den man bei der Diagnose eines Hypernephroms von vornherein berücksichtigen muß ist der, daß die diagnostische Lage offenbar im höheren Alter schlechter ist als in jüngeren Jahren, war doch auch das Durchschnittsalter der 30 Fälle mit latentem Hypernephrom von Björnberg 74 Jahre.

Der Hals-Nasen-Ohren-Facharzt sollte grundsätzlich bei Tumoren in seinem Fachgebiet immer an Metastasen denken, speziell an Hypernephrommetastasen, wenn gleichzeitig eine Vergrößerung der einen oder anderen Niere vorliegt, obwohl es manchmal schwierig ist bei Hypernephrommetastasen einen positiven Nierenbefund zu erheben. So waren z.B. nur in der Hälfte der Fälle von Björnberg Tumoren in der Nierengegend palpabel und nur in 2 Fällen war eine Hämaturie zu beobachten. Bei 20 von E. Oppikofer (36) beschriebenen Fällen war bei 7 eine vergrößerte palpable Niere nachweisbar, bei 10 Fällen war keine palpable Vergrößerung vorhanden. In einem Fall von Albrecht war der Primärtumor erst 5,5 Jahre nach Auftreten der Metastasen palpabel. Auf der anderen Seite kann das Hypernephrom auch durch die Bauchdecken fühlbar sein und trotzdem deutliche Nierensymptome oder Metastasen vermissen lassen, woran wir sehen können, daß die Schwere des Krankheitsbildes (Metastasen) nicht immer von der Größe des Primärtumors abhängig ist. Da ein palpabler Nierentumor nur in höchstens 20 % (nach C. Voute) und als Frühsymptom nur in 4 % (nach Böttiger) bis 9 % (nach Dodson) der Fälle vorhanden ist, mißt C. Voute (14) dem palpablen Nierentumor als Symptom keine große diagnostische Bedeutung zu. Trotzdem kann es wichtig sein, den Primärtumor in der Niere nachzuweisen, was einem heute, auch wenn die Palpation im Stiche läßt, mittels der Röntgen-Untersuchung, wie i. v. - und retrogradem Pyelogramm, Pneumoretroperitoneum und Aortographie (Reichtum an pathologischen Gefäßen) in 90 % der Fälle gelingt.

Was die Hämaturie, als einem weiteren Symptom von Seiten der Niere angeht, so ist die Früherkennung des Hypernephroms daraus des-

halb schwierig, weil oft nach einer initialen Hämaturie ein längeres Intervall ohne nachweisbare Hämaturie folgt. Trotzdem ist sie wichtig als Symptom, da nach C. Voute (14) in 50 % der Fälle eine Hämaturie (meist Makrohämaturie) auftritt.

Nierenschmerzen als Folge von Druck oder abgehenden Blutgerinnseln treten nach C. Voute als Frühsymptom in höchstens 20 %, als Spätsymptom in 30-40 % der Fälle auf.

Zwei weitere Symptome, die man auch bei vielen anderen malignen Geschwülsten sieht (Colon-Ca, Knochensarkom, Uterus-Ca, Magen-Ca, Leber-Ca), nämlich BKS-Erhöhung und Fieber treten auch beim Hypernephrom auf. Die BKS ist fast immer erhöht und zwar auf folgende Werte: 50-130 pro 1.Std. bis 140 pro 2.Std. Bei fieberhaftem Hypernephrom soll man öfters eine beschleunigte BKS erhalten (nach Böttiger). Was das Fieber als Symptom betrifft, so gehört das Hypernephrom zu denjenigen Tumoren, wo ohne andere Beschwerden neben einer erhöhten BKS noch Fieber auftritt. C. Voute (14) errechnete aus einer Tabelle mit 8 Autoren einen Prozentsatz von 27 % mit Fieber bei Hypernephrom, Böttiger sogar solch einen von 41 %; Messmer hingegen nur einen von 12 % und Israel sogar nur von 10 %. Im allgemeinen gilt, daß desto häufiger Fieber auftritt, je größer der Primärtumor ist und je häufiger Metastasen auftreten.

Es existieren zwei Theorien, worauf das Fieber bei Hypernephrom beruhen soll. Nach E. Oppikofer (36) wird es durch Nekrosen der Nierentumoren verursacht, wodurch erstens eine Pyelitis entstehen soll und zweitens toxische Zerfallsprodukte der Niere und der Geschwulstzellen in den Kreislauf gelangen sollen. Die neueste Theorie von E.C. Weinstein u.a. (1961) verneint, daß das Fieber von der schon besonders vorangeschrittenen Entwicklung des Primärtumors herrührt, und besagt, daß es möglicherweise auf den besonderen Zelltyp der Geschwulst beruht.

Aus dem oben gesagten leitet C. Voute eine neue symptomatische Trias für Hypernephrome her, nämlich "Status febrilis, hohe Blutsenkung, palpabler Tumor", welche die alte klassische Trias "Hämaturie, palpabler Tumor, Nierenschmerzen" ablösen sollte.

Die Blutuntersuchungen beim Hypernephrom haben unter anderem, auch einige interessante Besonderheiten bei diesem Tumor aufgedeckt, welche zwar bis heute für die allgemeine klinische Diagnostik noch nicht verwertbar sind, aber doch in Hinsicht auf die Zukunft Interesse verdienen. Besonders interessant erscheint, daß bei manchen Fällen von Hypernephrom eine signifikante Polyglobulie besteht, worüber zum erstenmal 1960 Berichte in der Literatur erschienen. Über die Entstehungsursache der Polyglobulie bestehen zwei Theorien. A. Drivsholm (21) denkt an die Möglichkeit, daß die Polyglobulie beim Hypernephrom durch Erythropoetin ausgelöst wird, dessen Bildung er in den Tumor verlegt. J.S. Hewlett, G.C. Hoffmann et al. (26), die bei 2 % der Hypernephrome eine Vermehrung der Erythrocyten fanden, beobachteten, daß

Extrakte aus dem Tumor bei der Ratte eine significant größere Fe 53-Aufnahme erzeugen, als Extrakte aus dem gesunden Nierengewebe. Die Autoren nahmen deshalb an, daß eine die Erythropoese stimulierende Substanz im Hypernephrom abgegeben wird, (die Rolle des Nierengewebes überhaupt bei der Erythropoese ist noch unklar). L. F. Brinton (15) führt die Polyglobulie beim Hypernephrom hingegen auf dessen Reichtum an Blutgefäßen zurück.

H. Kohler und W. Weiner (20) fanden 1960, daß das CRP in 92 % der von ihnen untersuchten Hypernephromfälle erhöht war. Das CRP ist ein Simplex aus einem Mucoprotein und einer Lipoidkomponente, von Tillet und Francis 1930 bei immunologischen Untersuchungen als reaktives Produkt auf das somatische Polysaccharid C der Pneumokokken gefunden und das allgemein bei mit Gewebnekrosen einhergehenden Krankheiten erhöht ist.

1960 beobachtete J. Horven einen interessanten Einzelfall eines 87-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus, dessen Zustand sich nach Auftreten eines Hypernephroms plötzlich verschlechterte. Nach Tumorentfernung kehrte der Blutzucker wieder auf normale Werte zurück. Der Autor dachte damals an eine Insulinantagonistische Substanz im Hypernephrom, wofür aber bis heute noch kein Beweis erbracht werden konnte und infolgedessen wohl mehr ein Zufallsbefund war.

Eher zur klinischen Diagnose eines Hypernephroms kann man zwei weitere Blutuntersuchungen heranziehen, die Elektrophorese und den Serum-Calcium-Spiegel. Nach C. Voute (14) findet man öfters in der elektrophoretischen Blutanalyse eine Vermehrung der alpha- und gamma-Globuline und des Fibrinogens, außerdem eine Hypercalcaemie und eine Tendenz zur Hypophosphataemie, wie dies allgemein bei malignen Tumoren mit Neigung zu Knochenmetastasen, die aber noch nicht metastasiert haben, gefunden werden kann. Außerdem soll das Hypernephrom nach C. Voute selten eine allgemeine oder an bestimmte Organe gebundene Amyloidose machen.

Die endgültige Diagnose bei dem Verdacht auf Hypernephrommetastase gelingt meist dann durch das histologische Ergebnis einer Excision aus der Metastase. Diese ist aber gar nicht ganz ungefährlich, da sie erstens ziemlich tief erfolgen muß, um die typischen Hypernephromzellen zu erreichen, zweitens, wie schon erwähnt, die Metastasen, besonders im Randgebiet reich vascularisiert sind, was zu sehr hartnäckiger Blutungsneigung führen kann. Wenn aus dem histologischen Bild der Metastase keine endgültige Diagnose zu sichern ist, kann man noch eine probatorische Freilegung der Niere in Erwägung ziehen; aber auch diese kann noch täuschen, denn es sind Fälle bekannt, wo die Freilegung negativ ausfiel und der histologische Operationsbefund nach Nephrektomie positiv war (Ljunggren (36)).

Als letztes diagnostisches Hilfsmittel sei vielleicht noch zu erwähnen, daß man Röntgen-Aufnahmen der Lunge mit heranziehen soll, da das Hypernephrom am häufigsten in die Lunge metastasiert, in wel-

cher dann die charakteristischen "kanonenkugelähnlichen" hämatogenen Metastasen nachzuweisen sind. Nicht selten kann man bei Knochenmetastasen auch Spontanfrakturen eines langen Röhrenknochens als erstes klinisches Zeichen sehen.

II.) Disposition nach Alter, Geschlecht und Vererbung:

Die Erfahrung, daß Malignome in den meisten Fällen Erkrankungen des mittleren Alters sind, trifft auch beim Hypernephrom zu. Geht man die Literatur durch, so schwanken die Angaben über das Alter zwischen dem 4. und 7. Lebensjahrzehnt. Aus den Erfahrungen, daß das Hypernephrom lange symptomlos bleiben kann und keine Metastasen macht, kann man aber folgern, daß sich der Tumor wahrscheinlich schon oft früher entwickelt und wie gesagt dann lange latent bleiben kann. Am besten zeigt dies die Statistik von Ö. Björnberg mit 30 Fällen, bei denen allen die Diagnose Hypernephrom erst auf dem Sektionstisch gestellt wurde, und auch die Anamnese keine ausreichenden Hinweise zur Diagnose gab; das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 74 Jahren. Wie schon erwähnt ist aber die diagnostische Lage bei alten Patienten schwerer, weshalb auch das Alter der Hypernephromkranken im Durchschnitt wahrscheinlich niedriger liegt als das der obigen Patienten. So spricht C. Voute (14) von einem solchen von 50-60 Jahren, und E. Biendara (10) von einem solchen vom 4.-6. Lebensjahrzehnt. Nach einer Statistik von E. Oppikofer (36), der 20 Fälle von Hypernephrommetastasen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich beobachtete, standen die Patienten im Alter zwischen 34 und 70 Jahren, was einen Schnitt von 54,5 Jahren ergibt. Nicht dabei hat Oppikofer den Fall eines Kindes berücksichtigt, was, wenn man die übrige Literatur durchforscht, sehr selten ist.

Betrachtet man ganz allgemein die Beteiligung der beiden Geschlechter an Nierenmalignomen, so ergibt sich wie schon erwähnt nach einer amerikanischen Statistik von 1954 (siehe Abbildung 3), daß die Krebssterblichkeit auf 100 000 Lebende bei der weiblichen Bevölkerung der USA bei 1,8 und bei der männlichen bei 3,3 liegt. Auch nach C. Voute (14) und E. Biendara (10) soll das männliche Geschlecht deutlich häufiger an Hypernephrom erkranken als das weibliche. Von 20 Fällen bei Oppikofer (36) waren 13 männliche Patienten und 4 weibliche.

Was den Faktor der Vererbung für das Hypernephrom angeht wurde 1960 von L.F. Brinton (15) ein interessanter Fall beobachtet und veröffentlicht. Er fand bei 3 von 5 Kindern einer Familie Hypernephrome; der Vater war an einem Nierentumor verstorben und die Mutter auch an einem Malignom, wobei aber keine Autopsie genehmigt worden war. Bei diesen 3 Fällen handelte es sich um einen Sohn, der mit 52 Jahren gestorben war (Diagnose durch Biopsie), eine Tochter, die mit 54 Jahren starb (Diagnose durch Autopsie), und um einen weiteren Sohn, der gleichzeitig an einer Polycytaemia vera litt und mit 62 Jahren verstorben war

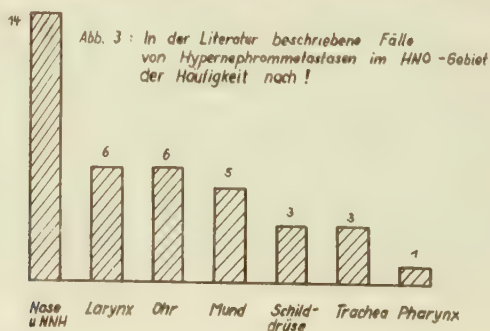
(Diagnose durch Autopsie). In der dritten Generation fand der Autor damals noch keinen Fall von Hypernephrom.

Dieses Beispiel von L. F. Brinton ist die erste Veröffentlichung über ein familiäres Auftreten beim Hypernephrom. Bisher war nur bewiesen, daß Retinoblastom, Neurofibromatose und multiple Polyposis des Magen-Darm-Traktes eine vererbare Tendenz zeigen. Was die Tumorforschung betrifft, so werden aber die meisten Ergebnisse, auch die für die Annahme einer Vererbung von Tumorleiden nur aus Tierversuchen (Mäuse) bezogen, und es ist fraglich ob diese auf den Menschen angewandt werden können. Viele Untersucher nehmen an, daß eine bestimmte familiäre Neigung zur Entwicklung eines Organkrebs besteht und daß die Entwicklung von Carcinomen in anderen Organen nicht häufiger ist, als im Durchschnitt einer vergleichbaren Bevölkerung. Brinton sagt selbst, daß die Häufung eines bestimmten Neoplasmas in einer Familie noch lange kein Beweis für die Vererbbarkeit sei und daß, bevor ein definitiver Schluß zu ziehen sei, die oben erwähnte und andere Familien, in denen Hypernephrome gehäuft aufgetreten sind, über eine längere Zeit beobachtet werden müssen.

III.) Metastasierungen im Kopf-Halsbereich:

Absiedlungen von Hypernephrommetastasen in Organe des Kopfes sind relativ gesehen nicht häufig, obwohl bestimmt manche Fälle infolge falscher Diagnosestellung, was bei der Schwierigkeit der Hypernephromdiagnostik (siehe dort) nicht überrascht, nicht erfaßt werden können. Daß Metastasenabsiedlungen im Kopf relativ seltener auftreten, liegt wahrscheinlich in erster Linie an der entfernten Lage des Primärtumors und daran, daß der mit Geschwulstzellnestern beladene Blutstrom auf dem Weg von der Niere zum Schädel die Lunge passieren muß, wo die meisten Tumorzellen durch die Filterwirkung des Lungenparenchyms hängenbleiben, was auch die große Häufigkeit von Lungenmetastasen aufzeigt.

Durchforscht man die einschlägige Literatur nach Veröffentlichungen von Fällen mit Hypernephrommetastasen, die in den Bereich des H-N-O-Fachgebietes fallen, so ergibt sich folgendes Bild:



a). Metastasen in der Nase und in den Nasennebenhöhlen;

Betrachten wir erst einmal ganz allgemein die Malignome in Nase und Nasennebenhöhle, so ergibt sich nach Poulsen (38), daß diese nicht sonderlich häufig vorkommen; sie machen 1-2 % aller Malignome des Menschen aus, wobei Carcinome die Sarkome überwiegen.

Kaufmann (38) gibt folgende Einteilung der Malignome der Nase und der NNH:

1. Sarkome: a) Spindel- und Rundzellensarkome
 b) Angiosarkome
 c) Chondrosarkome
 d) Osteoblastische Sarkome
 e) Myxo- bzw. Chondrosarkome
 f) Riesenzellsarkome
 g) Lymphosarkome
 h) Retothelsarkome
 i) Retikulumzellsarkome
2. Melanoblastome
3. Carcinome: a) Plattenepithelcarcinom
 b) Zylinderzellkrebs (Zylindrom)
 c) Übergangszell-Carcinom
 d) Neuroepitheliome
 e) Retinal-Anlage-Tumoren
4. Metastasen: Besonders vom Hypernephrom und maligner Struma.

Was die eigentlichen Hypernephrommetastasen betrifft, die uns ja hier interessieren, so können wir aus Abb. 3 ersehen, daß in der Literatur bei Hypernephrommetastasen im Kopf meist solche in der Nase und in den NNH beschrieben sind, wobei es sich oft um Solitärmetastasen handelt.

In der Nase, wo Schleimhaut und Knochen aneinandergrenzen stellt sich die Frage, wo sich die im Blut kreisenden Hypernephromzellen zuerst absiedeln; nach E. Oppikofer (35) soll die primäre Ansiedlung der Tumorzellen in der Schleimhaut vonstatten gehen und der Knochen erst sekundär befallen werden.

Geht man die 14 bisher beschriebenen Fälle nach ihrer genauen Lokalisation durch, so ergibt sich folgendes Bild:

1. Metastase im rechten mittleren Nasengang (Oppikofer).
2. Metastase in der rechten Kieferhöhle und dem rechten Siebbein, eingebrochen in die Orbita; gleichzeitig Metastase im rechten knöchernen Nasenboden (Albrecht).
3. Metastase im rechten Stirnbein (Albrecht).
4. Metastase in der rechten unteren Nasenmuschel (Storath).
5. Metastase in der linken Siebbeingegend (Arrowsmith).
6. Metastase in Siebbein, Stirnhöhle, linke Kieferhöhle; Durchbruch in die Orbita und die vordere Schädelgrube (Duyse und Marbaix).
7. Wahrscheinliche Metastase an der Nasenscheidewand, übergreifend

auf die Nebenhöhlen (Atkins).

8. Metastase in Stirnhöhle und in den vorderen rechten Siebbeinzellen (Heindl). (1. - 8. veröffentlicht unter (36)).
9. Metastase in der Stirnhöhle (Ricci (35)).
10. Metastase in Nasenseptum (Achar (6)).
11. Metastase im Siebbein (Ichikawa u.a.(3)).
12. Metastase im linken Oberkiefer und Kieferhöhle (Kurokawa u.a.(34)).
13. Metastase in den Nebenhöhlen (Freimann (1)).
14. Metastase an der Basis der Nasenhöhle und in der linken Kieferhöhle; Übergreifen auf den linken Orbitalbogen, Ethmoidal- und Sphenoidalzellen (Sellström (32)).

Wie wir daraus sehen können, kommen Metastasen überall in der Nase und in den Nasennebenhöhlen vor. Weiterhin wird es klar, daß die Metastasen sehr bösartig sind und ein starkes infiltrierendes und destruierendes Wachstum in die Knochen des Gesichtschädels zeigen, was oft den Verdacht auf ein Knochensarkom aufkommen läßt. Wie stark dieses destruierende Knochenwachstum sein kann zeigt folgender genauer Röntgenbefund, einschließlich Tumogramm, des oben unter 14. aufgeführten Falles: Kompakte Verdichtung der weichen Teile der linken Nasenhöhle, des Maxillarsinus, des Ethmoidal- und Sphenoidsinus; ausgedehnter Knochendefekt in der medialen linken Wand des Maxillarsinus und der Basis der Nasenhöhle; die laterale Wand des Maxillarsinus teilweise zerstört; Knochendefekt im medialen Teil des linken Orbitalbogens und der Ethmoidalzellregion.

Wie wir früher schon sagte, bleibt der Primärtumor beim Hypernephrom oft lange latent und wird häufig erst durch Metastasen, die nicht symptomlos bleiben, diagnostiziert. So ist es auch nicht verwunderlich, daß die Metastasen manchmal als selbstständiges Krankheitsbild imponieren, wobei dann oft an ein primäres Plattenepithelcarcinom gedacht wird, oder bei Knochenbefall an ein Sarkom. Weiterhin kann die polypenartige Form des Tumors, die besonders ab und zu bei Metastasen in der Nase auftritt, den Gedanken an eine Gutartigkeit des Tumors aufkommen lassen.

Betrachtet man die Symptome, die bei Hypernephrommetastasen in der Nase und den NNH auftreten, so ist es meistens eine Epistaxis, die den Patienten den Weg zum HNO-Arzt finden läßt. Die Epistaxis, welche manchmal sogar bis zu schwer stillbaren Blutungen führt, ist bei dem histolog. Aufbau, der in der Peripherie des Tumors meist eine starke Kapillarisierung aufzeigt, nicht verwunderlich. Durchforscht man die in der Literatur angegebenen Anamnesen von Patienten mit Nasen- und NNH-Metastasen, so sieht man, daß Epistaxis, sonst ein häufig harmloses Symptom und auch bei Nasen- und NNH-Carcinom nach Larson und Martenson (12) nur in 8 % der Fälle vorkommend, der Häufigkeit nach sogar als Initialsymptom bei Hypernephrommetastasen der Nase und seiner Nebenhöhlen gewertet werden kann. Ein anderes

Symptom, das auch auf dem starken Blutgefäßgehalt der Metastasen beruht, ist manchmal als starke Pulsation der Geschwülste zu sehen (nach E. Biendara (10) in 5 von elf Fällen beobachtet). Aus den oben genannten Gründen sollten nach C.M. Eneroth u.a. Eingriffe, wie z.B. auch Excisionen zur Entnahme histolog. Untersuchungsmaterials, wegen der oft lebensbedrohlichen Blutungen erst nach genauer Röntgenuntersuchung, möglichst in Allgemeinnarkose mit gleichzeitiger Bluttransfusion und nach Unterbindung der Arteria carotis externa erfolgen. Im Allgemeinen gilt die Regel, daß man bei histolog. unklarem Ergebnis stark blutender Geschwülste in Nase und Nasennebenhöhle immer an Hypernephrommetastasen denken soll.

Des öfteren wurden noch Knochenmetastasen im Bereich der Nasennebenhöhlen beschrieben (13), die beim Übergehen auf Orbita und die vordere Schädelgrube orbitale (bes. Exophthalmus) und evtl. intracranielle Symptome machen.

b.) Metastasen im Pharynx:

Hypernephrommetastasen im Pharynx scheinen eine sehr große Seltenheit zu sein, denn in der Literatur ist nur ein eigentlicher Fall darüber bisher zur Veröffentlichung gelangt. Wegen der typischen, geringen und unklaren Symptome, bes. von Seiten des Primärtumors, und der auch bei diesem Fall typisch auftretenden Schwierigkeiten in der histolog. Differenzierung, ist es vielleicht ganz interessant, diesen Fall von W. Kette und J. Rahn (5) ein wenig näher darzustellen:

Es handelt sich um einen 67-jährigen Patienten, der nur mit dem Symptom eines hartnäckigen Schnupfens zum HNO-Arzt kam. Nach einer Behandlung, auf die keine Besserung folgte, traten beim Patienten plötzlich hellrote Blutungen aus der Mundhöhle auf, als deren Ursache man einen Tumor der linken Tonsille und einen Epipharynx tumor feststellen konnte, der eine intakte, grobhöckerige Oberfläche besaß, eine grau-rote Farbe und eine weiche Konsistenz aufwies, vom Rachendach ausging und beide Choanen von hinten her verlegte. Bis man die histolog. Diagnose "Hypernephrommetastase" in Erörterung zog, mußten 3 histolog. Excisionen gemacht werden. Die erste Probeexcision aus der Tonsille, die große blutgefüllte Hohlräume mit flacher Endothelauskleidung, auffällige Gefäßbildungen, einzelne drüsige Elemente (Schleimdrüsen) und ältere unspezifische Entzündungen im histolog. Präparat erkennen ließ, verleiteten zur Diagnose Hämangiom. Eine zweite oberflächliche Excision aus dem Epipharynx tumor ergab drüsenartige Zellverbände im Vordergrund, regelmäßige epitheliale Strukturen, keine Veränderung in der Kern-Plasma-Relation, keine atypischen Mitosen, und Unregelmäßigkeiten in den Randgebieten der epithelialen Formationen, was zum erstenmal den Verdacht auf Hypernephrom aufkommen ließ, aber doch noch zur Diagnose Hamartie führte. Erst eine dritte tiefe Probeexcision aus dem Epipharynx tumor ergab dann die endgültige Diagnose "Hyper-

nephrommetastase". Der mannsfaustgroße Primärtumor im rechten unteren Nierenpol und die übrigen Metastasen, die bei diesem Patienten dann durch den Obduktionsbefund ans Tageslicht kamen, waren fast ohne Symptome geblieben.

Der Fall einer Hypernephrommetastase unter dem Bild einer Jugularisthrombose, beobachtet von M. Meyer (7), ist vielleicht auch noch in diesem Kapitel erwähnenswert. Es war eine 65-jährige Patientin mit unklarem Tonsillenbefund und Halsschwellung. Tonsillenprobe-excision und Tonsillektomie ergaben keinen klaren Befund. Die Operation im Gebiet der Vena jugularis ergab dann, daß diese, alle abgehenden Venen und ebenso die Vena subclavia fest und verdickt waren und im histolog. Schnitt das Bild von Hypernephromzellnestern erkennen ließen.

An den obigen beiden Fällen wird es wieder klar, wie schwierig das Erkennen einer Hypernephrommetastase bes. im HNO-Fachgebiet ist, und wieviel Geduld und Gründlichkeit vom behandelnden Arzt bei diesen Fällen oft aufgebracht werden muß.

c) Metastasen im Larynx:

Aus Abb. 3 ersehen wir, daß der Larynx der Häufigkeit nach an zweiter Stelle steht, wenn man die Literatur nach Fällen von Hypernephrommetastasen in seinem Gebiet durchforscht. Im Ganzen finden wir 6 Fälle veröffentlicht, zwei von Maxwell (33), einen von Oppikofer (36), einen von Menzel (29), einen von Turner (36) und einen von Bergstedt (4).

Betrachten wir zuerst einmal wieder die bösartigen Geschwülste des Kehlkopfs ganz allgemein, so können wir nach Kaufmann folgende Einteilung geben:

1. Äußere und innere Larynxcarcinome:
 - a) Plattenepithelcarcinom
 - b) Adenocarcinom
 - c) Carcinoma cylindrozellulare
 - d) Carcinoma baso-zellulare
2. Sarkome:
 - a) Rund-Spindelzellsarkome
 - b) Riesenzellsarkome
 - c) Fibrosarkome
 - d) Fibro-Myxosarkome
 - e) Peri- und Endotheliosarkome
 - f) Chondrosarkome
 - g) Rhabdomyomyxosarkome
 - h) Neurofibrosarkome
 - i) Lymphosarkome
3. Plasmocytome:
4. Melanome:
5. Metastasen; Bes. Hypernephrommetastasen.

Normalerweise ist der Kehlkopf selten Sitz von Metastasen. Loughhead und Bushwell (33) fanden beim Durchgehen der Weltliteratur von 1916-1951 nur 4 Fälle von Krebsmetastasen, zwei davon waren Hypernephrommetastasen. F.D. Quinn u.a. (33) berichten von zwei Prostatacarcinommetastasen und Berendes u.a. in ihrem Lehrbuch für HNO-Heilkunde noch von vereinzelt Fällen von Melanommetastasen und einer von Leicher 1950 beschriebenen Adenocarcinommetastase.

Es ist gezeigt worden, daß neoplastische Embolien sich in jedem Organ ansiedeln und wachsen, indem sie in ausreichender Zahl vorhanden sind. Im Kehlkopf nun, indem erstens eine mangelnde Ausbildung des Lymphgefäßnetzes vorhanden ist und zweitens eine ungünstige Blutgefäßverteilung, sind wahrscheinlich dadurch die im vorigen Satz genannten Voraussetzungen nicht erfüllt. Eine weitere Erklärung für das seltene Vorkommen von Metastasen im Kehlkopf gibt die Umkehrung des Krishaber'schen Gesetzes (29), welches besagt, daß nur außerhalb der Larynxschleimhaut sich entwickelnde, oder vom Kehlkopfinneren nach außen wuchernde Tumoren Metastasen setzen; dieses Gesetz beruht also auch auf der mangelnden Ausbildung des Lymphgefäßnetzes im Kehlkopf.

Unter den bisher veröffentlichten Fällen finden wir folgende genauere Lokalisation und Form der Metastasen im Larynx:

1. Metastase im Kehldeckel.
2. Metastase in Form eines haselnußgroßen gestielten Tumors, ausgehend vom vorderen Rand des rechten Taschenbandes.
3. Metastase in Form eines beidseitigen subglottischen Infiltrates.
4. Metastase in Form eines doppel-walnußgroßen, breitbasig auf der linken Plica aryepiglottica aufsitzenden Tumors.

Neben Nase und NNH ist der Larynx derjenige Ort von Hypernephrommetastasen, bei welchem auch die Blutung als Symptom im Vordergrund steht. Die Blutungsneigung macht sich meist in Form von Häemoptysis und Bluterbrechen bemerkbar und erfordert bei bedrohlichen Zuständen die Tracheotomie. Weitere Symptome können Heiserkeit und Lufthunger infolge Einengung der oberen Luftwege sein.

d) Metastasen in der Mundhöhle:

Hypernephrommetastasen in der Mundhöhle sind auch große Seltenheiten. Rechnet man die Fälle in der Mandibula hinzu, so sind in der Weltliteratur bisher 8 Fälle beschrieben worden.

Auch in der Mundhöhle ist die Verwechslungsgefahr mit anderen Tumoren groß, da hier, außer den primären Plattenepithelcarcinomen der Mundschleimhaut noch die Malignome der Speicheldrüse und Geschwülste, die in das Gebiet der Zahnheilkunde fallen, wie z.B. die Epulis vorkommen können. So war z.B. bei einem Fall einer 25-jährigen

Patienten, veröffentlicht von D.J. Holland (8), ein schmerzhafter Tumor am harten Gaumen, der im Verlauf eines Jahres zur Entwicklung kam, weder durch Biopsie noch durch histolo. Untersuchung des total und im Gesunden exstirpierten Tumors eindeutig als Hypernephrom oder Speicheldrüsenkarzinom zu differenzieren. Dem Alter der Patientin nach zu urteilen dürfte es sich bei diesem Fall doch um eine Hypernephrommetastase gehandelt haben, da das Speicheldrüsenkarzinom eher als das Hypernephrom dazu neigt in jüngeren Jahren aufzutreten.

Von Metastasen der Zunge sind zwei Fälle beschrieben worden, eine im Zungengrund von Coenen (36), die zunehmende Atem- und Schluckbeschwerden verursachte, und eine in der Zunge von Kostenko (36). J.L. Bernier und R.W. Tiecke (11) veröffentlichten 1951 noch 3 seltene orale Tumoren, worunter sich eine Hypernephrommetastase der Unterlippe befand.

Recht interessant scheint auch der Fall einer Hypernephrommetastase im Alveolarfortsatz des rechten Oberkiefers zu sein, der von C. MacCarty (36) veröffentlicht wurde. Es handelte sich bei dem Patienten um ein 2 1/2-jähriges Kind, was, wenn man das Alter mit dem anderen Hypernephrompatienten vergleicht, ein Unicum auf diesem Gebiet bedeuten könnte.

Die Veröffentlichungen, die man vielleicht auch noch zum Schluß in diesem Abschnitt erwähnen kann, sind die von Sherman-Pearson 1948, Stewart-Bruce 1953 und Enneroth 1961 über Hypernephrommetastasen in der Mandibula.

e) Metastasen in der Trachea und in der Schilddrüse:

Was Hypernephrommetastasen in der Trachea betrifft, so sind darüber nur 3 Fälle in der Weltliteratur zu finden. Auch wenn man die nicht diagnostizierten Fälle berücksichtigt, dürfte die Zahl der Erkrankungen sehr niedrig sein, was wieder damit zusammenhängen wird, daß die Blutgefäßversorgung der Trachea nicht besonders reichhaltig ist und im Verhältnis dazu die Tumorzellausschwemmung in die Trachea gering ist.

A. Köhle (9) beschrieb 1954 zwei Fälle von Absiedlungen hypernephroider Gewächse in die Trachea. In beiden Fällen waren die ersten Symptome blutiges Sputum und Auswurf von Blutkoageln bei Hustenanfällen; in einem Fall hochgradige Atemnot auf. Der erste Fall war wieder ein Beweis dafür, daß Symptome von Seiten der Niere völlig fehlen können, im zweiten Fall war die erkrankte Niere 4 Jahre vorher entfernt worden. Ein weiterer Casus von Ljunggren ist in einer Zusammenstellung von E. Oppikofer (36) zu finden; es handelt sich um eine Metastase an der Tracheabifurkation in Form von 2 Polypen, was wiederum aufzeigt, daß Hypernephrommetastasen der Form nach ein gutartiges Aussehen haben können.

Die relativ auch seltenen Metastasen in der Schilddrüse treten in Kropfgegenden offenbar häufiger auf. Das hängt nach G. Lange (23) wahrscheinlich damit zusammen, daß in der Verlangsamung des Blutstroms im Bereich eines Adenomknotens ein prädisponierendes Moment für die Ansiedlung von Metastasen liegt. P. Heilmann hat 1961 2 Fälle von Schilddrüsenmetastasen beschrieben, von denen der letztere besonderes Interesse verdient, da die Metastase erst 22 Jahre nach Entfernung des Primärtumors auftrat, was ein drastischer Beweis dafür ist, daß beim Hypernephrom Metastasen noch viele Jahre nach Entfernung des Primärtumors in Erscheinung treten können. Der erste Fall war derjenige einer 57-jährigen Frau, bei der 8 Jahre nach Entfernung eines rechtseitigen Hypernephroms der rechte Schilddrüsenlappen wegen schwerer Atembeschwerden entfernt werden mußte. Der Tumor ergab im histolog. Bild eine Hypernephrommetastase und erstreckte sich weit hinein zwischen Trachea und Oesophagus. Im zweiten Fall wurde bei einem 55-jährigen Mann, der 1936 rechtsseitig wegen eines Hypernephroms nephrektomiert worden war und bei dem 12 Jahre später eine Schwellung am Hals, Heiserkeit und Atembeschwerden bis zur akuten Ateminsuffizienz auftraten, eine totale Strumektomie, verbunden mit einer Tracheotomie vorgenommen. Das histolog. Bild ergab auch in diesem Fall wieder hypernephroides Gewebe in einer Schilddrüsenstruma und in der Parathyreoidea.

f) Metastasen in der Ohrregion:

Das Ohr ist die Region im Fachgebiet der HNO-Heilkunde, wo Hypernephrommetastasen mit am häufigsten vorkommen. Ebenso wie bei den Larynxmetastasen sind auch hier 6 Fälle in der Literatur zu finden, obwohl wahrscheinlich auch im Ohr Metastasen häufiger vorkommen als beobachtet werden (nach L.G. Sellström).

Betrachten wir in diesem Abschnitt auch zuerst ganz allgemein die Malignome des Ohres, so können wir nach Kaufmann (38) wieder einteilen in:

1. Carcinome: a) Plattenepithelcarcinome
 b) Basalzellkrebs (in Gehörgang)
 c) Stachelzellkrebs "
2. Sarkome: Rund- oder Spindelzellsarkome
3. Endotheliome
4. Morbus Bowen
5. Ceruminom (Hydroadenom) des Gehörgangs
6. Metastasen: Selten Hypernephrommetastasen, und nur ausnahmsweise Sarkom-, Melanom- oder Schilddrüsenmetastasen.

Die malignen Tumoren (Hypernephrome) zeigen im Bereich des Ohres ein langsames aber unaufhaltsam fortschreitendes, knochenzerstörendes Wachstum; neben dem Knochenabbau finden sich auch Sequester-

bildungen. Das häutige Labyrinth wird durch direkte Tumoreinwirkung zerstört, oder es kommt zur Degeneration des nervösen Apparates und zu einer Ausfüllung der Hohlräume mit Bindegewebe oder Knochenneubildungen. Neben dem Cochlearis- und Vestibularisausfall treten auch Schädigungen des Nervus trigeminus, Nervus abducens, Nervus glossopharyngeus, Nervus hypoglossus und bes. des Nervus facialis auf, was der Patient immer als erstes an der Veränderung seiner mimischen Muskulatur bemerkt. Die Tumoren können auch in den Carotiskanal eindringen, oder auf das Schädelinnere unter Meningitis- oder Hirnabszessbildung übergreifen. Durchbrüche sind auch noch nach außen oder entlang der Tube in den Nasenrachenraum möglich. Immer kann man bald Metastasen in den Halslymphknoten nachweisen. Wie wir sehen, kann das Symptomenbild, das durch Malignome im Ohrbereich verursacht wird in mannigfacherweise variieren.

An Hypernephrommetastasen in der Ohrregion finden wir in der Weltliteratur bisher folgende Fälle veröffentlicht:

1. Ausgedehnte Metastase der Schädelbasis mit Hereinwachsen in die linke Keilbein- und Kieferhöhle (Berberich).
2. Metastase in Gehörgang und im Mittelohr links (Benesi).
3. Metastase im Gehörgang (Alexander).
4. Metastase im linken Mittelohr mit Usur am Crus commune des hinteren und oberen Bogenganges (Kümmel).
5. Metastase als Polyp im linken Gehörgang ausgehend vom Trommelfell (Voss). (Fälle 1-5 aus einer Zusammenfassung von E. Oppikofer (36)).
6. Metastase mit Zerstörungen im linken Occipital- und Temporalknochen und im Mastoidfortsatz (Sellström (32)).

Die Zerstörungen bei Hypernephrommetastasen in der Ohrregion sind meist schon so groß, daß ihr Ausgangspunkt nicht mehr genau bestimmt werden kann. Wahrscheinlich gehen aber auch im Bereich des Ohres die Metastasen wieder von der Schleimhaut des Gehörganges und des Mittelohres aus und befallen erst sekundär den Knochen.

Wie schon erwähnt kann die Symptomatik im Bereich des Ohres bei Malignomen sehr vielseitig sein. Meist sind es jedoch Symptome von Seiten des Hörorgans und des Gleichgewichtsorgans, wie Schwerhörigkeit und Schwindelercheinungen. Als spezielles Symptom sieht man bei Hypernephrommetastasen im Ohr öfters das Auftreten von Ohrgeräuschen, die objektiv auskultatorisch als vesiculäres Murmeln synkron mit dem Puls wahrzunehmen sind. Es gibt viele mögliche Ursachen für das Auftreten von Ohrensausen, selten können diese jedoch objektiv registriert werden, wie dies bei Gefäßmißbildungen und -krankheiten und manchmal bei meningealen Erkrankungen der Fall ist. Die Ursache für das Auftreten von Ohrgeräuschen bei Hypernephrommetastasen dürfte auch hier wieder der Gefäßreichtum des Hypernephroms sein.

Als weitere Symptome bei Metastasen im Ohr sieht man außer den

Erscheinungen von Seiten der peripheren Hirnnerven, wie z. B. Facialislähmung, noch fötide Eiterung und heftige Schmerzen wie beim primären Mittelohr-Ca.

g) Metastasen in Grenzgebieten der HNO-Heilkunde
(Gehirn und Auge):

Wie schon erwähnt, ist es bei der nahen Nachbarschaft der einzelnen Organe im Kopf oft schwierig zu erkennen, von wo die Zerstörung bei malignen Tumoren ihren Ausgang genommen hat. Deshalb, und weitehin wegen der oft großen Ausdehnung der Zerstörungen, ist es bei Fällen von malignen Tumoren im Kopf oft wichtig, daß HNO-Klinik, Augen-klinik und Neurochirurgie zusammenarbeiten. So soll auch hier zum Schluß noch über die Häufigkeit von Hypernephrommetastasen in Auge und Gehirn berichtet werden.

Knochenmetastasen des Hypernephroms in Bereich der Orbita oder ihrer Nachbarschaft (XNH, Flügelgaumengrube) die zu Exophthalmus führen, sind von Hird (48), Duyse und Marbeix (44), Petzal (52), Baba (42), Grüter (47) und von Arnam und Fine (41) beschrieben worden. Nach Kühle u. a. gehören hierher auch die Beobachtungen von Gawlewska (46), sowie Urayama und Hayashi (53). Metastasierungen in die Weichteile der Orbita sind in zwei Fällen von Kalt-Tille (50) sowie Valiere-Vialeix (54) zu beobachten gewesen. Eine Rarität ist der Fall von Hird, wo eine Metastase von hinten her in den Bulbus eingebrochen war. Von Hypernephrommetastasen in der Uvea sind nur 5 sichere Fälle in der Weltliteratur zu finden und zwar veröffentlicht von Chance (43), Kreibitz (51), Hudson und Lister (49), Fledelius (45) und Kühle (13).

Hypernephrommetastasen im Kopf kommen im Gehirn am häufigsten vor. Wahrscheinlich hängt dies mit der starken Blutversorgung und dem histolog. Aufbau des Gehirns zusammen. Nach Olivecrana und Tönis (30) sollen 10 % aller Hypernephrome in das Gehirn metastasieren. Störtebecker (30) gab 1954 eine Zusammenstellung von 158 Fällen von Hirnmetastasen aller Genesen heraus, wovon 20,2 % Hypernephrommetastasen gewesen sein sollen.

IV. Therapie:

a) Operative Therapie:

Im Allgemeinen gilt für maligne Geschwülste, die schon Fernmetastasen gesetzt haben, die Regel, daß eine operative Therapie nicht mehr viel Aussicht auf einen Erfolg hat. Das Hypernephrom bedeutet in der Hinsicht eine Ausnahme, da es sich erstens sehr langsam entwickelt, kaum auf lymphogenem Weg metastasiert und häufig Solitärmetastasen

setzt. Aus diesen Gründen ist in manchen Fällen, wenn man den Primärtumor und die Solitärmetastase entfernt hat, die Möglichkeit auf eine postoperative Dauerheilung gegeben; so haben z.B. Olivecrana und Tönis in den meisten Fällen von solitären, operablen Hypernephrommetastasen im Gehirn lohnende postoperative Ergebnisse bekommen. Auch bei einem Tumor anderer Genese, dem Rectumcarcinom, konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, daß bei Solitärmetastasen Radikaloperationen angezeigt sein können.

Im Allgemeinen gilt für die Operationsindikation bei Hypernephrommetastasen, daß man bei multipler Metastasierung, bei schlechtem Allgemeinzustand und zu hohem Alter von ihr Abstand nehmen sollte. Trotzdem ist manchmal eine Operation aus symptomatischen Gründen angezeigt, wie z.B. bei zu starkem rezidivierendem Nasenbluten, welches wie oben schon erwähnt, ein Hauptsymptom bei Metastasen in der Nase und in den NNH ist.

An postoperativen Gefahren ist der starke Blutverlust zu erwähnen, was bei dem Kapillarreichtum der Tumoren nicht verwundert. Biendara (10) erwähnt 2 von 8 operativen Fällen bei Metastasen in den NNH, die kurz nach der Operation wegen zu starken Blutverlustes verstarben, weshalb eine Operation nie ohne Bluttransfusion vorgenommen werden sollte, und eine prophylaktische Unterbindung der Arteria carotis externa zu empfehlen ist (nach Biendara). Ein weiteres postoperatives Gefahrenmoment, das der HNO-Kliniker bei Operationen immer berücksichtigen muß, ist die Gefahr der postoperativen Meningitis.

Was die Prognose speziell bei Tumoren in Nase und NNH angeht, so unterscheiden L. Harrner und E. Glas (10) Wucherungen im oberen von denen des unteren Nasenteils; die im unteren Teil haben eine günstigere Prognose, da es hier eher möglich ist alles kranke Gewebe zu entfernen. Der bessere Operationsweg ist immer von außen, da die bei Hypernephrommetastasen leicht auftretenden Blutungen so besser beherrscht werden können.

Metastasen im Ohrbereich sind wegen der großen Ausdehnung des Prozesses in den angrenzenden Knochen und wegen der Nähe des Gehirns der operativen Therapie oft schlecht zugänglich. Als Alternative bleibt also in manchen Fällen nur noch die Strahlentherapie übrig.

b) Strahlentherapie:

Im Allgemeinen heben die Strahlentherapeuten die günstige Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Hypernephrom hervor; der hellzellige, gutartige Tumor soll dabei strahlenempfindlicher sein. Hintze (10) geht sogar soweit, zu sagen, daß eine operative Therapie von Metastasen, deren Behandlung in den Bereich des HNO-Fachgebietes fällt, gar nicht notwendig ist, da mit der Strahlentherapie das gleiche Resultat erzielt werden könne. E. Oppikofer (36) hält von der Strahlenbehandlung

als einzige Therapie nicht viel, erwähnt aber, daß man mit der Strahlennachbehandlung ganz gute Resultate erzielen könne. Achar (6) beschrieb einen Fall eines 62-jährigen Patienten mit einer dem Nasenseptum entspringenden Hypernephrommetastase mit sehr starker Epistaxis, bei welchem die palliative Bestrahlung mit versuchsweise 3000 r keine wesentliche Änderung des Nasentumors herbeiführte.

Die postoperative Behandlung mit Radiumeinlagen scheint günstige Ergebnisse zu geben. So sah Kurokawa (34) bei einem Fall einer Metastase im linken Oberkiefer mit dieser postoperativen Therapie nach 9 Monaten noch kein Rezidiv.

Da die Möglichkeiten der Strahlentherapie und der Therapie mit Cytostatica in letzter Zeit immer größer geworden sind, sind vielleicht von diesen noch bessere Erfolge in der Therapie des Hypernephroms und seiner Metastasen zu erwarten.

V. Heilungsaussichten:

Für das Hypernephrom kennzeichnend ist der für metastasierende Tumoren ungewöhnlich lange Verlauf des Leidens bei auffällig gutem Allgemeinbefinden. Ein weiterer Grund dafür, daß die Prognose des Hypernephroms oft günstiger ist, ist das Auftreten von singulären Metastasen, da nach Entfernung dieser und des Primärtumors noch Dauerheilung oder doch Heilung über mehrere Jahre eintreten kann. Schwierig ist es beim Hypernephrom festzulegen, nach wieviel Jahren man von einer Dauerheilung sprechen kann, da wie schon erwähnt Metastasen noch lange Jahre nach Entfernung des Primärtumors auftreten können. Albrecht will so von postoperativer Dauerheilung erst nach 10 Jahren sprechen.

Was die Resultate bezüglich Dauerheilung nach Nephrektomie beim Hypernephrom betrifft, so findet man bei E. Oppikofer folgende Zahlen: Operationsmortalität fast 20 %; 50-60 % sterben an Rezidiven trotz scheinbar radikaler Entfernung der Nierentumoren; 20-30 % Dauerheilung.

Nach einer Statistik von Bartelheimer und Maurer (37) beträgt die Überlebenszeit beim Nierenepitheliom: 1 Jahr 80 %, 3 Jahre 50 %, 10 Jahre 20 %. Bei Fernmetastasen soll die Lebenserwartung kaum mehr als 5 Jahre betragen.

Zum Schluß erwähnenswert ist vielleicht noch der Fall von G. D. Jenkins (28), wo von zahlreichen beidseitigen Lungenmetastasen 8 Jahre nach Primärtumorentfernung nur noch ein Knoten in der Lunge erkennbar war, was darauf hinweisen könnte, daß sich die Fernmetastasen nach Entfernung des Primärtumors zurückbilden können.

Im Allgemeinen kann man sagen, daß beim Hypernephrom und seinen Metastasen nur dann Aussicht auf postoperative Dauerheilung besteht, wenn nur singuläre Metastasen vorhanden sind, möglichst radikal operiert und im Einzelfall vielleicht noch nachbestrahlt wird.

D. ZWEI FÄLLE VON HYPERNEPHROMMETASTASEN AUS DEM KRANKENGUT DER UNIVERSITÄTS- HNO-KLINIK, MÜNCHEN, Direktor Prof. Herrmann

1. Fall: Landwirt, 61 Jahre

Der Patient war seit einem Jahr wegen häufiger Epistaxis rechts in Behandlung beim Hausarzt. Seit vier bis fünf Monaten wurde die Nasenatmung zunehmend schlechter; im Laufe der letzten vier Wochen war die linke Nasenseite völlig zugewachsen. Der Patient hatte nie Schmerzen, weder im Kieferzahnbereich, noch Kopfschmerzen. Vor einer Woche suchte er wegen der behinderten Nasenatmung einen Facharzt auf. Dieser entdeckte einen großen, blutenden Tumor im linken Nasenlumen und überwies den Patienten am 5.2.62 in die Universitätsklinik.

Der Patient befand sich in normalem AZ und EZ, im EKG Myocardschaden, RR 160/70, starkes Emphysem, Arteriosklerose, Herzdilatation, NAP frei, kein Druck- und Klopfmerz. Exophthalmus links, Hals frei beweglich, keine Lymphknoten tastbar. Temperatur um 36,5° Cel., Blutbefunde: Hb 96 %, Ery 5,5 Mill., FI. 0,96, Leuko. 4000, BKS 4/8. Harnbefund: o.B. Gewicht: 90,9 kg. HNO-Untersuchungsbefund: Rechtes und linkes Trommelfell o.B. Linke Nase ganz von einem weichen Tumor ausgefüllt, der bei Kontakt leicht blutet. Linke Choane fast ganz von diesem Tumor ausgefüllt, am Boden der rechten Choane ebenfalls Tumordverdacht. Tonsillen reizlos, Pharynx und Larynx o.B.

Schichtaufnahmen der NNH: Erhebliche Weichteilverschattung im Bereich der linken Kieferhöhle und der linken Nasenseite. Verschattung dehnt sich bis zum linken Jochboden aus. Destruktiver Prozeß, in den fast der ganze linke Gesichtsschädel mit einbegriffen ist. Knöcherne Kiefernhöhlenbegrenzung zum Teil völlig destruiert, wie auch die Zellulae ethmoideae links und die Infraorbitalbegrenzung. Nasenseptum nach rechts verdrängt. Destruktiver Prozeß reicht möglicherweise bis in die linke Stirnhöhle herein. Die rechte Kieferhöhle im Bereich des Rezessus alveolaris weist eine Spiegelbildung auf.

Axiale Schädelaufnahme: Vomer und medianes Nebenhöhlenseptum scheint nach rechts verdrängt. Bereich der linken Keilbeinhöhle erscheint verwachsen und weniger transparent bei Vergleich mit der rechten Seite, der Bereich der linken Pyramide erscheint dichter als rechts.

Tumorzelluntersuchung im Blut neg.

Befund einer Probeexcision aus der tumorös veränderten linken Nasenmuschel: An der Oberfläche der Excision ein Fibrin-Leukozytenschorf. Unter diesem ein außerordentlich gefäßreiches Granulationsge-

webe, zum Teil dichte Infiltrate von Lymphozyten, Leukozyten und Plasmazellen. Zwischen dem Granulationsgewebe reichlich, zum Teil sehr protoplasmareiche, wabige Zellen. Inmitten des Granulationsgewebes reichlich Hämosiderinablagerungen. Neben diesen Gewebsbröckeln finden sich völlig nekrotische Gewebsbezirke. In den Nekrosen nur schattenhaft große Zellen erkennbar. Diagnose: Nekrotisches, stellenweise sehr gefäßreiches Granulationsgewebe, Tumorgewebe nicht mit Sicherheit nachweisbar.

Befund einer zweiten Probeexcision: Fast gleicher Befund wie bei der ersten Probeexcision. Im Granulationsgewebe auch reichlich kollagene Fibrillen. Daneben kleinste Gewebsbröckel mit polymorph gebauten Gefäßen und unregelmäßigen Gefäßinnenwandzellen. Diagnose: Sicherer Tumor wiederum nicht nachweisbar; die kleinen Gewebsstücke sind verdächtig auf eine gefäßreiche Neubildung. Für die Beurteilung wäre eine tiefere Excision außerhalb der entzündlichen Veränderungen notwendig.

Tumorexstirpation: Intubationsnarkose. Nach Beginn der Operation (Schnitt im linken Mundvorhof) stößt man sofort auf einen großen Tumor, welcher die faciale Kieferhöhlenwand fast in ihrer gesamten Ausdehnung durchbrochen hat. Der Tumor hat den Anschein, als ob er mit einer dünnen Kapsel umgeben sei. Da sofort starke, unstillbare Blutungen im Operationsfeld auftreten, Unterbindung der linken Carotis externa am Vorderrand des Sternocleido links. Gleichzeitig zwei bohnergroße, verdächtige Lymphknoten mit entfernt. Nach Carotisunterbindung hat Blutung im Operationsfeld etwas nachgelassen, trotzdem operatives Vorgehen sehr erschwert. Es gelingt, den sicherlich kindsfaustgroßen Tumor stückweise zu entfernen. Tumor infiltrierte faciale Kieferhöhlenwand, laterale Kieferhöhlenwand, weite Teile des Jochbeins, den gesamten Orbitaboden, mediale Kieferhöhlenwand; die gesamten Siebbeinzellen waren eingeschmolzen. Nasenhöhle, das Siebbein und die Kieferhöhle waren zu einer einzigen Höhle umgewandelt, welche durch den Tumor prall ausgefüllt war. Knochen der Umgebung war von normaler Beschaffenheit; Schleimhaut des Septums unverdächtig. Am Kieferhöhlenboden war der Knochen des harten Gaumens in einer Ausdehnung von Daumennagelgröße usuriert. Schnellschnitt ergab Verdacht auf Hämangiom, deshalb keine Oberkieferresektion. Bulbus war makroskopisch o.B., lediglich seine knöchernen Begrenzungen unten und medial waren eingeschmolzen. Patient hatte durch die Operation $1\frac{1}{2}$ - 2 l Blut verloren. - Heilung nach Tamponade und Salbenbehandlung gut, keine Nachblutungen.

Histologischer Befund des Operationspräparates: Tumorknoten ist durch eine derbe, bindegewebige Kapsel abgegrenzt. Tumor selbst ist außerordentlich gefäßreich und zeigt viele alte und frische Blutungen. In einzelnen Bezirken finden sich trabekulär angeordnete, zum Teil tubulär wachsende, pflanzenartige Zellen mit hellem Protoplasma, das reichlich Lipoidmassen enthält. Die pflanzenähnlichen Zellen zeigen manchmal nebennierenähnliche Struktur. Die Kerne lassen eine gewisse Größenun-

regelmäßigkeit erkennen. Mitosen kaum nachweisbar. Diagnose: Hypernephrommetastase. Die Lymphknoten o. B.

Augenbefund: Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 18, links 24 bei einer Basis 105 mm. Sehvermögen: Beidseits 5/4 + 3,5 Nieten in 30 cm. Links Motilität eingeschränkt, Augapfel vorgetrieben, Chemo-sis der Bindehaut. Keine Stauungszeichen am Augenhintergrund. Am lateralen, unteren Orbitalrand tastet man deutliche Destruktion des Orbitalbodens mit entsprechenden weichen Tumormassen.

Urologischer Untersuchungsbefund: Keine Hämaturie, Ausscheidungs- und instrumentelles Pyelogramm ergaben keinen genügenden Anhalt für einen rechtsseitigen Nierentumor.

Der Patient lehnte ein Nierenangiogramm ab und wird am 20.3.62 entlassen.

1. Rezidivoperation:

Der Patient wurde am 17.5.63 wegen starken Nasenblutens wiederum in die Klinik aufgenommen. Der Fachbefund ergab: Blutung aus der linken unteren Nasenmuschel, die verdickt war und teils mit Fibrinbelägen bedeckt war. Temperatur um $36,5^{\circ}$ Cel. Blutbefund: Hb 84 %, Ery. 4,08 Mill., FI 1,03, Leuko. 7 000, BKS 36/54. Harnbefund: Vereinzelt Leuko. und Epi. Gewicht: 97 kg.

Röntgenschädelbefund: Aufnahme in occipito-oralem Strahlengang zeigt eine weichteildichte Verschattung unklarer Genese im Bereich der linken Nasen- und Kieferhöhle, sowie einen relativ glatt begrenzten Aufhellungsbezirk im Bereich der Facies malaris des linken Jochbeines, der wahrscheinlich operationsbedingt ist.

Befund der NNH-Tomographie: Schichtaufnahmen in der Frontalebene und Schichttiefen von 14 bis 21 cm, teilweise im 1/2-cm-Abstand und Rückenlage des Patienten, die wegen der erhöhten Blutungsneigung bei dem Patienten eingenommen werden mußte. Auch auf den Schichtaufnahmen kommt die, anlässlich der Übersichtsaufnahme erwähnte, weichteildichte Verschattung der linken Nasen-Kieferhöhle besonders in den mehr ventral gelegenen Schichttiefen von 17 bis 20 cm zur Darstellung. Die Knochenstrukturen am Fuße des Keilbeinkörpers links sind zum Teil aufgelöst. In den Schichttiefen von $18\frac{1}{2}$ bis $19\frac{1}{2}$ cm ist ein querevaler, glatt begrenzter Aufhellungsbezirk in der Facies malaris des linken Jochbeines zu erkennen, dessen nasale Begrenzung ebenso wie die nasale und kaudale Orbitabegrenzung links unscharf und verwaschen erscheint. Rundliche Verschattung am Boden der rechten Kieferhöhle in Schichttiefen von 17 bis 19 cm. Beurteilung: Ausgedehnter, knochen-destruierender Prozeß, der an der nasalen und kaudalen Orbitabegrenzung, am Oberkiefer und Jochbein links abläuft und sich nasalwärts in die linke Kieferhöhle, dorsalwärts in Richtung auf den Keilbeinkörper ausdehnt. Die rundliche Verschattung am Boden der rechten Kieferhöhle

könnte einem Solitärpolypen entsprechen.

Auf den Lungenaufnahmen waren keine sicheren Anhaltspunkte für Metastasen zu sehen.

Tumorzellsuche im Blut ergab jetzt einzelne Tumorzellen, darunter eine Mitose und mehrere verdächtige Zellen.

Rezidivoperation: Die Exstirpation des großen Tumorrezidivs vom Mundvorhof aus ergab folgenden Befund: Das gesamte Cavum war durch einen ca. hühnereigroßen, sehr gefäßreichen, von einer dünnen Kapsel umgebenen Tumor ausgefüllt, welcher vom hinteren Kieferhöhlenboden und der hinteren Kieferhöhlenwand seinen Ausgang nahm. Der Tumor wurde unter starken Blutverlusten, zusammen mit Schleimhautresten und kleinen Polypen aus der Gegend des Siebbeins exstirpiert, und der Orbitalboden mit einer Platte Fibrospum abgedeckt.

Histologische Untersuchung des Operationspräparates: Tumorgeewebe mit protoplasmareichen, pfälzenähnlichen Zellen. Die Kerne zeigen eine mäßige, nur in Einzelgebieten stärkere Polymorphie. Es finden sich stellenweise Mitosen. Diagnose: Metastasen eines Hypernephroms.

Da die Heilung komplikationslos verlief, wurde der Patient am 10.6.63 entlassen.

2. Rezidivoperation:

Am 13.11.63 wird der Patient wiederum eingewiesen. Seit der letzten Operation sah der Patient auf dem linken Auge nichts mehr und es bestand eine Protrusio bulbi links; der linke Bulbus war um etwa 5 mm nach unten abgesunken. Seit 5 Wochen hatte der Patient eine zunehmende Schwellung im Bereich des linken Oberlids, Verstärkung der Protrusio, ein weiteres Absinken des Bulbus und ein Druckgefühl in der Orbita bemerkt. Seit 3 Wochen war die Nasenatmung links wieder völlig verlegt; keine Epistaxis. Temperatur: um 36,5° Cel. Blutbefund: Hb. 102 %, Ery. 5 Mill., FI. 1,02, Leuko. 5400. BKS 18/24. Gewicht: 89,2 kg. Harnbefund: Vereinzelt Leuko. und Ery.

Fachbefund: Das ganze linke Nasenlumen war mit einem grau-rötlichen, schwammigen Tumor ausgefüllt, der bei Kontakt leicht blutet. Im Narbenbereich der bei der ersten Operation entfernten Halslymphknoten tastet man eine ca. hühnereigroße Resistenz, möglicherweise eine Lymphknotenmetastase.

Tumorzellsuche im Blut: Einzelne Tumorzellen (vorwiegend regressive Formen).

Röntgenbefund der Lunge: Kein sicherer Anhalt für metastasenverdächtige Veränderungen.

Befund der NNH-Tomographie: Schichtaufnahmen in der Frontalebene und Schichttiefen von 2 bis 11 cm, stirnanliegend. Beim Vergleich mit den

früheren Aufnahmen war mit Ausnahme einer vermehrten Schattendichte im Tumorbezirk keine wesentliche Befundänderung eingetreten, insbesondere war eine Zunahme der Knochendestruktionen nicht zu beobachten.

Augenbefund links: Auge steht 2 cm tiefer als das rechte; hochgradiger Exophthalmus (Hertel: 18,5/110/32). Hebung und Senkung des Bulbus nicht möglich, nur geringe Ab- und Adduktion. Konjunktiva gering gereizt, Iris reizfrei. Pupille: Amaurotische Starre, konsensuelle Reaktion +, Linse klar, Glaskörper klar. Fundus: Papille nasal sehr unscharf begrenzt, blass, Venen gestaut; über dem Fundus verteilt punktförmige Blutungen.

Nach diesem Augenbefund entschloß man sich zu einer Exenteratio orbitae links.

Operationsbefund: Schnitt vom inneren und äußeren Augenwinkel nach medial bzw. lateral. Zunächst wurde Bulbus samt Weichteilen des vorderen Orbitaabschnittes entfernt. Es stellte sich dann heraus, daß der Tumor oben bis zum Jochbein, und medial unten in das Narbengewebe eingewachsen war. Beseitigung des Tumors unter fortwährend starker Blutung, wobei die Dura am Dach der Orbita zur Freilegung kommt. Da sich der Kreislauf zeitweise verschlechterte, Abbruch des Eingriffes und Entfernung des restlichen Tumorgewebes an der Schädelbasis sechs Tage später.

Histologischer Befund des Operationspräparates: Die Entnahmestelle aus dem Tumorbereich der linken Orbita zeigt zwischen hyalinierten Faserbündeln große, relativ begrenzte Nester eines schlauchförmig angeordneten, zum Teil drüsenbildenden Tumors, dessen Zellen mit ihrem hellen Cytoplasma pflanzenähnlich sind. Auffallend ist der starke Gefäßreichtum, in dem sonst ziemlich stromarmen Tumorknoten. Diagnose: Metastase eines Hypernephroms.

Heilung verläuft komplikationslos, und der Patient wurde so am 4.1.64 entlassen.

3. Rezidivoperation:

Am 18.3.64 wurde der Patient wiederum stationär aufgenommen, da sich bei einer Kontrolluntersuchung ein Rezidiv in der Orbita gezeigt hatte, und der Patient wieder unter stärkeren Nasenbluten links litt.

Temperatur: sehr wechselnd zwischen 36° und 37° Cel. Blutbefund: Hb. 96 %, Ery. 4,66 Mill., FI. 1,03, Leuko. 7 400. Harnbefund: Vereinzelt Leuko, Ery., und Epithelien, Urate. Gewicht: 86,6 kg.

Überraschend war, daß sich bei dem Patienten plötzlich Blutzuckerwerte von 325 mg % ergaben; Einstellung mit Rastinon. Sonst befand sich der Patient noch in gutem AZ und EZ.

Fachbefund: Im oberen Anteil der linken Nasenhöhle war das gesamte Lumen durch einen grauweißen, höckrigen Tumor verlegt, der bei leichter Berührung stark blutete. Die linke Choance war durch einen grauweißen Tumor völlig verlegt. Im medialen, kaudalen Winkel der linken Orbita (Siebbeinbereich) findet sich ein gut krischgroßer, weißer, graurötlicher Tumor.

Histologischer Befund einer Probeexcision: Diffuse Infiltrierung durch ein pflanzenzellähnliches Tumorgewebe mit kleinen, chromatinreichen Kernen und wasserhellem Cytoplasma. Das Tumorgewebe reicht sehr dicht an die Kapillaren heran.

Es handelte sich also wiederum einwandfrei um ein Rezidiv. Bei der Rezidivoperation durch die Orbita wurde das Tumorgewebe teils durch Verkochen, teils mit der Zange entfernt, wobei es wieder zu starken Blutungen kam.

Die Heilung erfolgte wiederum komplikationslos, sodaß der Patient am 7.4.64 entlassen werden konnte.

4. Rezidivoperation:

Am 3.6.64 wurde der Patient stationär wieder eingewiesen, da nach der Entfernung eines angeklebten Tampons aus der linken Orbita starke Blutungen auftraten; der Patient befand sich noch in gutem EZ und AZ. Die Blutzuckerwerte waren bei der Einweisung auf 240 mg %. Blutbefund: Hb. 56 %, Ery. 2,86 Mill., Fl. 0,98, Leuko. 7200. BKS 29/58. Harnbefund: Schleim, Oxalate, vereinzelt Leuko. und Epithelien. Wegen der starken Anämie wurden mehrere Bluttransfusionen vorgenommen.

Befund einer Röntgenübersichtsaufnahme: Es projizierte sich auf den Gesichtsschädel, hauptsächlich links, eine ausgedehnte, weichteildichte Verschattung, die vom linken Anteil der Maxilla über die linke Kieferhöhle, den linken Siebbeinzellen bis zur Stirnhöhle reicht, und auch die Orbita mit einbezog. Die Konturen der linken Orbita waren wellig begrenzt, und wiesen Stufenbildungen auf. Anhand der Aufnahme in frontalem Strahlengang dürfte sich der tumoröse Prozeß bis zur Keilbeinhöhle erstreckt haben und die linke Orbita im gesamten erfaßt haben.

Fachbefund: Grauweißlicher, weicher Tumor am äußeren und mittleren Teil der linken Augenhöhle.

Die Histologie einer Probeexcision ergab wiederum einwandfrei ein Rezidiv. Das wieder sehr stark blutende Tumorgewebe wurde deshalb teils digital, teils instrumentell entfernt, wobei sich ein äußerst labiler Kreislauf einstellte, und man dem Collaps nur durch Blutinfusionen im Strahl entgegen konnte. Der Patient geht postoperativ auf ein Hb. von 48 % herunter und muß noch zwei mal 500 ml Blut transfundiert

bekommen. Der labile Kreislauf erholte sich wieder, und so konnte der Patient nach guter Heilung am 3.7.64 entlassen werden.

Der Patient wurde am 3.11.64 wieder stationär aufgenommen, nachdem in den letzten 14 Tagen eine zunehmende Schwellung der linken Schläfe aufgetreten war, die bei Berührung schmerzte.

Röntgenbefund des Schädels in zwei Ebenen: Keilbeinhöhlen weichteildicht verschattet, Knochenstruktur im Bereich des linken Anteils des Oberkiefers nicht mehr nachzuweisen. Umschriebene Kalksalzverminderung findet sich im Bereich des linken Ostempore. Es dürfte sich wahrscheinlich um eine fortschreitende Metastase handeln, die die Kleinbeinhöhle des linken Oberkieferanteils und des Os temporale mit einbezieht.

Blutbefund: Hb. 68 %, Ery. 4,5 Mill., BKS 15/35, toxische Granulationen, Anisozytose, Hypochromasie. Harnbefund: Einige Leuko.

Der Patient ist bei Abschluß der Berichtzeit zur Operation vorbereitet worden.

Epikrise:

Anhand der vorangehenden Ausführung darf man sagen, daß es sich bei den meisten Symptomen um eine typische Verlaufsform eines Hypernephroms mit einer Metastase im NNH-Gebiet handelt.

Betrachten wir zuerst einmal das Alter des Patienten, so fällt es mit 60 Jahren, wo die ersten Symptome auftraten, in den von E. Biondara angegebenen Streubereich zwischen dem vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt, in welchem Hypernephrome am häufigsten auftreten sollen. Die ersten Symptome, die den Patienten zum Arzt geführt haben, kamen nicht von seiten des Primärtumors in der Niere, waren also nicht Nierenschmerzen, Hämaturie und palpabler Tumor, sondern kamen von seiten der Metastase in den NNH. Typisch ist, daß diese Symptome Epistaxis und eine zunehmend behinderte Nasenatmung waren, wobei man die Epistaxis sogar als Initialsymptom bei Hypernephrommetastasen in den NNH. werten kann, was ja bei dem Kapillarreichtum im histologischen Bild eines Hypernephroms, wie es auch hier zu beobachten war, nicht verwundert.

Als atypisch könnte man bezeichnen, wenn man die von C. Voute aufgestellte symptomatische Trias beim Hypernephrom betrachtet, nämlich Status febrilis, hohe Blutsenkung, palpabler Nierentumor, daß im gesamten bisherigen Krankheitsverlauf des Patienten, außer kurz postoperativ, kein Fieber auftrat. Der fehlende Status febrilis könnte darauf hinweisen, daß der Primärtumor noch nicht besonders vorangeschritten war, multiple Metastasen und wahrscheinlich weitgehend Nekrosen des

Primärtumors fehlten. Ein einziges Symptom aus der Trias von C. Voute war aber doch vorhanden, nämlich die erhöhte BKS. Die erhöhte Senkungsbeschleunigung war zwar nicht besonders ausgeprägt, was mehrere Gründe haben kann. Erstens war kein Fieber vorhanden, und nach E. Böttiger sollen ja fieberhafte Hypernephrome höhere BKS-Werte ergeben. Zweitens bestand bei diesem Patienten höchstwahrscheinlich eine Polyglobulie, die ja mehr zu einer verzögerten BKS neigt.

Betrachten wir die weiteren Blutbefunde, so fällt uns auf, daß der Patient bei den häufigen und starken Blutverlusten von seiten der Metastase, bei einem Hb., das teilweise bis auf 50 % abgesunken war, noch eine relativ hohe Erythrozytenzahl besaß, und diese Erythrozytenzahl bei der ersten klinischen Untersuchung sogar über dem Normwerte von 5 Mill. lag. Diese Befunde lassen darauf schließen, daß bei dem Patienten wahrscheinlich eine Polyglobulie bestand, was sich mit den in der Literatur zu findenden Angaben deckt, hat ja doch J. S. Hewlett bei Hypernephromen in 2 % der Fälle eine Vermehrung der Erythrozyten beobachtet. Die Polyglobulie soll dabei durch eine vom Hypernephrom produzierte, die Erythropoese stimulierende Substanz ausgelöst werden. Es ist vielleicht hier einschränkend hinzuzufügen, daß bei unserem Patienten ein signifikantes Emphysem bestand, und die Polyglobulie durch die Verminderung der atemaktiven Oberfläche der Lunge entstanden ist, wie dies ja auch bei vielen anderen Lungenerkrankungen zu finden ist, die mit einer Verminderung der atemaktiven Lungenoberfläche einhergehen, so zum Beispiel Stauungslunge, Endarteriitis der Lungenkapillaren und Lungensilikose.

Besonders interessant ist zu bewerten, daß bei dem Patienten im Frühjahr 1964, also zwei Jahre nach der ersten klinischen Einweisung, plötzlich Blutzuckerwerte bis zu 325 mg % auftraten. Dies könnte mit der Beobachtung von J. Hørvén übereinstimmen, der, wie schon erwähnt, bei einem 87-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus nach Auftreten eines Hypernephroms eine Verschlechterung des Zustandes beobachtete, die nach Entfernung des Tumors wieder verschwand. Der Autor dachte damals an eine insulinantagonistische Substanz im Hypernephrom, wofür aber bis heute Beweise fehlen. Wahrscheinlich lag bei unserem Patienten dem Diabetes mellitus aber doch ein sog. Altersdiabetes zugrunde, was gestützt wird durch die schon ausgeprägte Arteriosklerose, welche bei diesem Patienten bestand.

Weitere typische Erscheinungen, die bei Hypernephrommetastasen in den NNH auftreten können und die auch bei dem vorliegenden Fall zu finden waren, sind das starke, knocheninfiltrierende Wachstum der Metastase, und dadurch, durch Übergreifen des Prozesses auf die Orbita, der Exophthalmus und Sehstörungen, die bis zur Amaurose führen können.

Betrachten wir zum Abschluß den Tumor als solchen, so können wir über den Primärtumor leider nicht viel aussagen. Es ist wohl eine

Nierenuntersuchung mit Hilfe des i. v. -- retrograden Pyelogramms durchgeführt worden, doch erbrachten diese keine eindeutigen Tumorbefunde, und ein Aortogramm hatte der Patient ja abgelehnt. Nach dem histologischen Bild der Metastase zu urteilen, die wohl meist, aber nicht immer denselben Bau wie der Primärtumor aufweisen, dürfte es sich um ein mehr gutartiges Hypernephrom vom Typ der Apitz'schen Nierenstruma handeln. Auf den wahrscheinlich geringeren Malignitätsgrad des Tumors im Sinne der Nierenstruma weist erstens die höchstwahrscheinlich singuläre Metastase hin, nachdem bei der Durchuntersuchung des Patienten, (besonders Röntgenbild der Lunge) sich keine Anhaltspunkte für weitere Metastasen ergaben; weiterhin der histologische Bau der Metastase mit trabekulärer Anordnung der Zellen, die ein helles Cytoplasma besaßen, und nicht das granulierte Cytoplasma des mehr bösartigen Typs. Auch das nicht so polymorphe histologische Bild, die wenigen Mitosen und die geringen Größenunregelmäßigkeiten der Kerne weisen auf einen geringeren Malignitätsgrad hin. Was die Histologie der Metastasen anbetrifft, so ist vielleicht noch zu erwähnen, daß die ersten beiden Probeexcisionen kein Ergebnis brachten, da sie nicht genug in die Tiefe des Tumors erfolgt waren, und ja nur hier die typischen Hypernephromzellstrukturen zu finden sind. Wir sehen also auch bei diesem Fall wieder, wie wichtig die tiefe Probeexcision zur Diagnose einer Hypernephrommetastase ist.

An dem, bei Abschluß der Beobachtungszeit noch guten Allgemeinzustand des Patienten nach 3 1/2-jähriger Behandlung ist zu ersehen, daß die Prognose bei Hypernephrommetastasen im NNH-Gebiet, sofern Singulärmetastasen bestehen, ein geringer Malignitätsgrad des Primärtumors besteht, und möglichst radikal operiert wird, besser ist, als bei anderen Tumoren, und mindestens Heilung über mehrere Jahre eintreten kann. Daß bei unserem Patienten des öfteren Rezidive auftraten, lag vielleicht daran, daß hier wegen der immer bei den Operationen auftretenden sehr starken Blutungen und wegen der labilen Kreislaufverhältnisse nie ganz radikal operiert werden konnte.

2. Fall; 72-jähriger Patient

Der Patient, der sich in ausreichendem AZ und EZ befand, litt seit 8 Wochen an Beschwerden, die von seiten des linken Auges kamen und sich als Schwellung der Augenränder und Exophthalmus bemerkbar machten. Deshalb wurde der Patient am 21.8.62 zur genaueren Untersuchung stationär aufgenommen.

Fachbefund: Septumdeviation nach rechts, Vorwölbung im Bereich der linken Stirnhöhle. Die Schleimhaut war trocken, und es fanden sich nur einzelne Schleimfäden. Im ganzen gesehen ergab der Befund den Verdacht auf eine Mukopyocele.

Blutbefund: Hb. 120 %, Ery. 6,1 Mill., FI. 0,98, Leuko. 8400, BKS 4/18. Harnsediment: Ery. + Bakterien +, vereinzelt Epithelien, Temperatur: 36° Cel.

Operationsbefund: der ausgeführten Stirnhöhlenradikaloperation (nach Riedel): Es stellte sich ein etwas bläulich verfärbter Tumor dar, der weit bis in die Orbita hinein und bis zur Lamina cribriformis reicht. Es fehlte ein großer Teil der Stirnhöhlenvorderwand - Boden- und -Hinterwand, und der lateralen Nasenwand. Der Tumor wurde herausgelöst, und die mittlere Muschel, das Siebbein, und Teile der Stirnhöhlenhinterwand resiziert.

Histologischer Befund des Operationspräparates: Zellreiches Tumorgewebe, welches aus teils papillär, teils palisadenförmig angeordneten, großen, hochgradig vacuolisierten Epithelzellen zusammengesetzt ist. Der Tumor zeigt eine mäßige Kernpolymorphie, wenige Mitosen und umschriebene hämorrhagische Nekrosen. Diagnose: Hypernephrommetastase.

Urologischer Untersuchungsbefund: Starke Hämaturie. Im Ausscheidungsurogramm war ein Verdacht auf Hypernephrom der linken Niere nicht auszuschließen.

Röntgenbefund des linken Schultergelenkes: Weitgehende Auflösung der Struktur im lateralen Abschnitt der Spina scapulae unter Einbeziehung der Basis des Acromions, kleinfleckige, herdförmige Aufhellungen im proximalen Humerusabschnitt, im Schulterblattkörper und an einigen oberen Rippen links. Höchstwahrscheinlich Knochenmetastasen des Hypernephroms.

Tumorzellbefund im Blut: Viele, auffällig hyperchromatische Tumorzellen, darunter eine Mitose und zwei Verbände aus mehreren Kernen.

Die Heilung des Patienten erfolgte komplikationslos, uns so konnte der Patient am 11.9.62 entlassen werden. Der weitere Krankheitsverlauf ist aus der Krankengeschichte nicht zu entnehmen.

Epikrise:

Auch bei diesem Patienten sehen wir wieder, daß, obwohl schon multiple Metastasen vorlagen, der AZ sich noch in normalen Grenzen befand, was wiederum bestätigt, daß Hypernephrome sich oft hinter einer guten Verfassung der Kranken verstecken, und die Patienten bis zum Finalstadium ohne Kachexie bleiben können.

Ebenso wie bei dem vorigen Fall machte sich auch hier die Krankheit erst in Symptomen von seiten der Metastase bemerkbar, wenn auch diesmal nicht das typische Initialsymptom der reichvaskularisierten Hypernephrommetastasen in den NNH, nämlich die Epistaxis vorhanden war. So wurde wahrscheinlich zuerst die Diagnose Mukopyocele gestellt. Typisch aber auch hier wieder das starke knocheninfiltrierende Wachstum des Tumors, das immer wieder den Verdacht auf ein Sarcom lenken kann.

Fieber fehlte auch bei diesem Patienten, was, wie im vorigen Fall, darauf hinweisen könnte, daß der Primärprozeß noch nicht besonders weit fortgeschritten war und wahrscheinlich weitgehende Nekrosen fehlten, worauf auch die schwierige und nicht sichere urologische Diagnosenstellung hinweisen könnte.

Interessant ist der Blutbefund von 6,1 Mill. Ery. zu werten, was wiederum den Verdacht auf eine Polyglobulie aufkommen lassen könnte. Daß die BKS bei diesem Patienten nicht als erhöht angesehen werden kann, mag auch hier an dem fieberlosen Zustand und an der Polyglobulie liegen, die, wie ja schon erwähnt, mehr zu einer verzögerten BKS neigt.

Das histologische Bild des Primärtumors ist aus dem Bild der Metastase allein schwer zu ersehen, da sich im histologischen Aufbau der Metastase ja manchmal Änderungen zeigen können. Nach dem vorliegenden Bild der Metastase könnte man den Tumor in die dritte Kategorie der histologischen Einteilung nach Kaufmann (siehe Seite 15) einordnen.

Die Prognose kann bei diesem Patienten im Gegensatz zum vorherigen Fall mehr als infaust gelten, da hier schon multiple Knochenmetastasen vorliegen, die sich, wie üblich, besonders in den Knochen des Stammes, also hier Scapula, Clavicula und Rippen abgesiedelt haben. Interessant scheinen vielleicht noch die Metastasierung, bei Sitz des Primärtumors in der linken Niere, nur in die linke Körperhälfte zu sein. Von der Entfernung der linken Niere wurde, wie üblich bei multipler Metastasierung, abgeraten.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof.
Dr. med. G. LOEBELL für die Überlassung des
Themas und für die freundliche Unterstützung
bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

E. LITERATURANGABEN

- 1.) Freimann, K.: Csl. otolarxng. 10, 362-366, mit engl. Zusammenfassung, (1961). (Tschechisch).
- 2.) Eneroth, C.M., Martenson, G. und A.Thulin: Acta oto-laryng. (Stockholm). 53, 546-550, (1961).
- 3.) Kawai, J., Ichikawa, M. und N.Mishima: J. oto-rhino-laryng. Soc. Jap. 62, 280-283, mit engl. Zusammenfassung, (1959). (Japanisch).
- 4.) Bergstedt, M. und G.Herberts: Acta oto-laryng. Stockholm 54, 95-98, (1962).
- 5.) Kette, W. und J.Rahn: Z. laryng. 37, 513-518, (1958).
- 6.) Achar, M.V.R.: Arch. of otolaryng. 62, 644-648, (1955), Amerika.
- 7.) Meyer: Arch.Ohr-u.s.w. Heilk. und Z. Hals-u.s.w. Heilk. 165, 525-535, (1954).
- 8.) Holland, Daniel J.: Oral Surg., Med. a. path. 7, 543-559, (1954).
- 9.) Köhle, A.: Mschr. Ohrenheilk. 88, 214-118, (1954).
- 10.) Biendara, E.: Z. laryng. 30, 313-317, (1951).
- 11.) Bernier, Josef L. und Richard W.Tiecke: L. oral Surg. 9, 161-165, (1951).
- 12.) Letterer, E.: Allgemeine Pathologie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1.Auflage, 1959, Seite 282 und 597-598.
- 13.) Kühle, H.J. und P.Pestalozzi: Klin. Monatsblätter Augenheilk. 138, 649-656, (1961).
- 14.) Voute, C.: Helv. med. acta 23, 251-169, (1961).
- 15.) Brinton, Lewis F.: J. amer. med. Ass. 173, 888-890, (1960).
- 16.) Heimann, P.: Nord. med. 65, 752-754, (1961).
- 17.) Osterfeld, J.: Urol. int. Basel 11, 253-255, (1961).
- 18.) Andersch, H.: Radio biol. radiotherm. Berlin 1, 427-430, (1960).
- 19.) Murphy, Gerald P. und Ronald H.Fishbein: J. urol. Baltimore 85, 483-487, (1961).
- 20.) Kohler, H. und W.Weiner: Z. urol. 53, 711-715, (1960).

- 21.) Drivsholm, Aage: Brit. med. J. 1960, II, 1063-1065.
- 22.) Weinstein, Eugene C., Geraci, Josef E. und Laurence F. Greene:
Proc. Mayo-Clin. 36, 12-19, (1961).
- 23.) Lange, G.: Mü. med. Wschr. 102, 2152-2154, (1960).
- 24.) Hørven, Ivar: Nord. med. 64, 1161-1164, (1960).
- 25.) Björnberg, Osten: Nord. med. 64, 1005-1007, (1960).
- 26.) Hewlett, James S., Hoffmann, George C., Senhauser, Donald A.
und John D. Battle jr.: New Engl. J. Med. 262,
1058-1062, (1962).
- 27.) Oberling, Ch., Riviere, M., Haguenan, J. und J. Arnoult:
Bul. Ass. Franz. Cancer 46, 356-381, (1959).
- 28.) Jenkins, George D.: J. urol. Baltimore 82, 37-40, (1959).
- 29.) Menzel, K.M.: Arch. f. Laryng. u. Rhinol. 26, 265-269, (1912).
- 30.) Olivecrona, H. und W. Tönis: Handbuch der Neurochirurgie, 4. Band,
1. Teil, (1960), Springer-Verlag Berlin-Göttingen-
Heidelberg.
- 31.) Aschoff, L.: Pathologische Anatomie, 2. Band, 4. Aufl. (1919),
Verlag von Gustav Fischer, Jena.
- 32.) Sellström, Lars G., Stockholm: Acta otolaryng. 55, 545-551, (1962).
- 33.) Quinn jr., Francis B. und Brian F. MacCabe: Anals of Otologie,
Laryngologie und Rhinologie, 66, 139-143, (1957).
- 34.) Kurokawa, J. und M. Koichi: Z. Ot. u. s. w. (Tokio) 46, 1609-1613,
(1940).
- 35.) Carnevale-Ricci, F.: Arch. ital. otol., IV. s. 48, 73-82, (1936).
- 36.) Oppikofer, E.: Arch. f. Ohrenheilk. 129, 271. (1931).
- 37.) Bartelheimer, H. und H. Maurer: Diagnostik der Geschwulstkrank-
heiten. 1. Aufl., 1962, Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart.
- 38.) Kaufmann, E.: II. Band, 1. Teil, 11. und 12. Aufl., 1957, heraus-
gegeben von Prof. Dr. M. Staemmler.
Verlag Walter de Gruyter & Co, Berlin.

II. Band, 3. Teil, 11. und 12. Aufl., 1960, heraus-
gegeben von Prof. Dr. M. Staemmler,
Verlag Walter de Gruyter & Co, Berlin.

III. Band, 2. Teil, 11. und 12. Aufl., 1961, heraus-
gegeben von Prof. Dr. M. Staemmler,
Verlag Walter de Gruyter & Co, Berlin.

- 39.) Obrecht, P.: in Lehrbuch der inneren Medizin von L. Heilmeyer, 2. Aufl., 1961, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg.
- 40.) Büchner, F.: Spezielle Pathologie, 2. Aufl., 1956, Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin.
- 41.) v. Arnann, C.E. und M. Fine: Arch. Ophthalm- 1957, 57, 694.
- 42.) Baba, H.: Acta Soc. Ophthal. Jap. 37, 1056, (1933).
- 43.) Chance, B.K.: Transact. Amer. Ophthal. Soc. 11, 178, (1906).
- 44.) Duyse, R. und J. Marbeix: Arch. Ophthal. (franz.) 39, 396, (1922).
- 45.) Fledelius, M.: Uskr. Laeg. 321, (1939).
- 46.) Gawhewska, Z.: Klin. Aczna 14, 371, (1936).
- 47.) Grüter, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. 98, 374, (1937).
- 48.) Hird, R.B.: Transact. ophthal. Soc. Unit. Kingdom 41, 457, (1921).
- 49.) Hudson, A.C. und W. Lister: Proc. Roy. Soc. Med. 27/2, 1613, (1934).
- 40.) Kalt, M. und H. Tille: Bull. Med. Soc. franz. Opht. 52, 253, (1939).
- 51.) Kreibitz, W.: Z. Augenk. 75, 326, (1931).
- 52.) Petzal, H.: Med. Klin. 1926, 1545.
- 53.) Urayama, A. und M. Hayashi: J. clin. ophth. Tokyo 12, 146, (1958).
- 54.) Valiere - Vialeix, F.: Arch. d'opht. 11, 249, (1951).

LEBENS LAUF

Am 20. Juni 1939 wurde ich als zweites Kind des Dr. med. Konstantin Kullmann und seiner Ehefrau Luise, geb. Preidt, in Ludwigsburg/Württ. geboren.

Nach der Grundschulzeit in Ludwigsburg, besuchte ich das dortige Friedrich-Schiller-Gymnasium und absolvierte an dieser Anstalt 1959 mein Abitur.

Im SS 1959 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Maximilians-Universität in München und bestand dort am 11. Juni 1965 das Staatsexamen.

